FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1967 No 38

THESE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

SCHLEEF Manfred

né le 14 juillet 1942 à Metz (Moselle)

Externe des Hôpitaux

L'intoxication accidentelle par la naphtazoline.

Président: Mr A. J. CHAUMONT, Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1967 No 38

THESE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

SCHLEEF Manfred

né le 14 juillet 1942 à Metz (Moselle)

Externe des Hôpitaux

L'intoxication accidentelle par la naphtazoline.

Président: Mr A. J. CHAUMONT, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM. CLAVERT Jean
Doyens honoraires	CALLOT Jacques
	FONTAINE René
Assesseur	CALLOT Jacques

PROFESSEURS TITULAIRES

MM.

ARON Claude	Histologie
BASSET André	Clinique Dermatologique
BUCK Paul	Chirurgie Infantile
CALLOT Jacques	Parasitologie
CHAMBRON Jacques	Physique Biologique
CHAUMONT André	Médecine Légale et Sociale
CLAVERT Jean	Embryologie
FONTAINE René	Clinique Chirurgicale A
GANDAR Robert	Clinique Gynécologique
GREINER Georges	Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
GROS Charles	Electro-Radiologie
JUNG Adolphe	Chaire de Pathologie et Clinique Séméiologique Chirurgicales
KAMMERER Théophile	Clinique Psychiatrique
KAYSER Charles	Physiologie
KLEIN Marc	Biologie Médicale
KORITKE Jean-Georges	Anatomie Normale
LE GAL Yvon	Abatomie Pathologique
MANDEL Paul	Chimie Biologique
METZ Bernard	Physiologie Appliquée
METZGER Henri	Thérapeutique
MINCK Raymond	Chaire de Bactériologie, Virologie, Immunologie Générale
NORDMANN Jean	Clinique Ophtalmologique
OUDET Pierre	Pneumo-Phtisiologie
SACREZ Robert	Pédiatrie et Puériculture
STAHL Jules	Clinique Médicale B
STEPHAN Frédéric	Pathologie Expérimentale
THIEBAUT François	Clinique Neurologique
VEDRINE Jean	Stomatologie
WAITZ Robert	Hématologie
WARTER Julien	Clinique Médicale A
WEISS Alfred	Clinique Chirurgicale B
N...	Hydrologie
N...	Hygiène
N...	Pharmacologie et Médecine Expérimentale

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM.

BRONNER Albert	Clinique Ophtalmologique
MARESCAUX Jean	Histologie
MARX Charles	Physiologie
MAYER Georges	Hématologie
ROHMER Francis	Clinique Neurologique
SEROR Joseph	Pathologie Chirurgicale
WINCKLER Georges	Anatomie

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.

BATZENSCHLAGER André	Anatomie Pathologique
BURGHARD	Pneumo-Phtisiologie
DORNER Marc	Clinique Médicale B
KARLI Pierre	Biologie Médicale
MANTZ Jean-Marie	Clinique Médicale A
MULLER Pierre	Gynécologie et Obstétrique
WITZ Jean-Paul	Clinique Chirurgicale B

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.

ADLOFF Michel	Clinique Chirurgicale B
APROSIO Norbert	Ananomie
ASCH Léopold	Clinique Médicale A
BLOCH Roger	Pharmacologie
BOCKEL René	Clinique Médicale B
BOLLACK Claude	Clinique Chirurgicale A
BRINI Alfred	Clinique Ophtalmologique
CHAMBON Pierre	Chimie Biologique
EBTINGER René	Clinique Psychiatrique
FINCKER Louis	Clinique Médicale B
GAUTHIER-LAFAYE Pierre	Département d'Anesthésiologie
GRENIER Jacques	Clinique Chirurgicale B
HERAN Jacques	Pathologie Expérimentale
ISCH François	Clinique Neurologique
ISRAEL Lucien	Clinique Psychiatrique
JAHN Henri	Clinique Médicale B
JUIF Jean	Pédiatrie et Puériculture
KEILING Roger	Electro-Radiologie
KELLER Bernard	Gynécologie et Obstétrique (Maternité)
KEMPF François	Electro-Radiologie (Clinique Médicale A)
KEMPF Yvan	Pathologie Chirurgicale (Hôpital Stéphanie)
KIENY René	Clinique Chirurgicale A
KIRN André	Hygiène
KREMER Michel	Parasitologie
LANG Gabriel	Clinique Chirurgicale A
LAVILLAUREIX Jean	Bactériologie
LEVY Jean-Marc	Pédiatrie et Puériculture
MALEVILLE Jean	Clinique Dermatologique
Mme MAYER Simone	Hématologie
PHILIPPE Emile	Anatomie Pathologique
ROEGEL Emile	Pneumo-Phtisiologie
SACREZ André	Clinique Médicale A
SCHAFF Georges	Physiologie
SCHNEEGANS Ernest	Pédiatrie et Puériculture
SCHWINGT Eugène	Clinique Chirurgicale B
SCHWARTZ Jean	Pharmacologie
SIBILLY Abal	Clinique Chirurgicale A
VERGNES René	Physique Biologique
VINCENDON Guy	Chimie Biologique (Clinique Neurologique)
WALTER Jean-Pierre	Electro-Radiologie
WARTER Pierre	Electro-Radiologie (Clinique Chirurgicale A)
WEILL Jean Pierre	Clinique Médicale A
WILLARD Daniel	Pédiatrie et Puériculture

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552706_0016

PROFESSEURS ASSOCIES

MM.

JURKOWIC Vilo	Hématologie
PHILIPPIDES Demètre	Clinique Neurologique

A G R E G E S

MM.

CHAMPY	Stomatologie
FRANK	Stomatologie
KLOTZ	O.R.L.
MARCOUX	Médecine Légale
MEHL	Médecine Légale

AGREGES LIBRES

MM.	MM.
BEYER	KUHLMANN
FORSTER	KUNTZMANN
HOLLENDER	MULLER J.N.
	VOEGTLIN

DIRECTEUR DE L'INSTITUT DENTAIRE

M. le Professeur VEDRINE Jean

CHARGES D'UN COURS D'ENSEIGNEMENT COMPLEMENTAIRE

MM.	MM.
MATHIS	SINGER
MOISE	TISSIER

SECRETAIRE PRINCIPAL DE LA FACULTE DE MEDECINE

M. Gilbert KIEHL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM.	MM.
ARON Max	ROHMER
BURGER P.	SCHMID
BENOIT	THIODET J.
ROEDERER	VINTEMBERGER

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ni les approuver, ni les improuver.

-S E R M E N T D ' H I P P O C R A T E -

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobe et méprisé de mes confrères si j'y manque.

A MES PARENTS

Avec mon amour filial et ma reconnaissance pour les sacrifices consentis à mon égard.

A MA FIANCEE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. J. CHAUMONT
Directeur de l'Institut de Médecine Légale
et de Médecine Sociale

Qui a bien voulu nous faire l'honneur
d'accepter la présidence de notre thèse
et qui nous en a inspiré le sujet.
Qu'il reçoive ici l'hommage de notre
gratitude et de notre profond respect.

AUX MAITRES QUI NOUS ONT FAIT L'HONNEUR DE CONSTITUER
NOTRE JURY DE THESE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE F. MARCOUX

En reconnaissance pour son enseignement prestigieux de la Médecine Légale. Il nous a précisé notre responsabilité médicale.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE J. MEHL

En témoignage de notre profond respect.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE J.M. LEVY
Médecin des Hôpitaux

Lors de notre stage d'externat en Clinique Infantile nous avons apprécié la clarté de son enseignement ainsi que sa gentillesse.
Puisse-t-il trouver ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR E. WEIL

Qui a bien voulu contrôler la partie pharmacologique et toxicologique de ce travail.

A NOS MAITRES D'EXTERNAT

A NOS AMIS EXTERNES ET INTERNES

P L A N

I N T R O D U C T I O N

P R E M I E R E P A R T I E

LA NAPHTAZOLINE

- Historique
- Propriétés physico-chimiques
- Présentation de la naphtazoline
- Usages de la naphtazoline

D E U X I E M E P A R T I E

ETUDE PHARMACOLOGIQUE ET TOXICOLOGIQUE DE LA NAPHTAZOLINE

- Pharmacodynamie
- Toxicologie

T R O I S I E M E P A R T I E

L'INTOXICATION ACCIDENTELLE PAR LA NAPHTAZOLINE

- Importance des intoxications d'origine médicamenteuse
- Les intoxications par la naphtazoline
- Les intoxications médicamenteuses accidentelles par la naphtazoline
- Les empoissonements par voie anormale
- Le tableau commun de l'intoxication accidentelle aiguë par la naphtazoline
- Allergie et accoutumance à la naphtazoline
- Prophylaxie

R E S U M E D E S C A S D E L A L I T T E R A T U R E

C O N C L U S I O N S G E N E R A L E S

INTRODUCTION

Les intoxications accidentelles par la naphtazoline entrent dans le cadre typique des intoxications de l'enfant, tout en présentant un certain nombre de particularités pharmacodynamiques et toxicologiques qui leur confèrent un aspect spécial.

On sait que les empoisonnements accidentels d'origine médicamenteuse sont très fréquents chez l'enfant, surtout en dessous de quatre ans. Le nombre des accidents dus à la négligence ne fait qu'augmenter, malgré les campagnes entreprises pour mettre les parents en garde contre le danger de laisser à portée des enfants des produits dont la toxicité est pourtant bien établie.

Cependant l'originalité de la naphtazoline réside dans le fait que sa toxicité est pratiquement ignorée, non seulement des parents, mais encore de certains médecins. Il s'ensuit que ce produit est prescrit sans que les précautions nécessaires soient signalées ; il se trouve également que le pharmacien est en droit de renouveler l'ordonnance.

De plus l'administration s'effectuant par voie externe, les produits à base de naphtazoline ne font pas l'objet d'une surveillance aussi stricte, bien au contraire, les parents qui ont pu apprécier les bienfaits de la prescription sont tentés de l'administrer de leur propre autorité à leurs enfants, sans en mesurer tous les risques.

En effet, dans ces conditions, ils peuvent provoquer une intoxication aiguë par un surdosage inconscient d'autant plus facilement qu'il existe chez l'enfant une hypersusceptibilité au produit, autre originalité de la naphtazoline.

Le caractère des intoxications à la naphtazoline est d'offrir un tableau clinique extrèmement grave dans la plupart das cas et ceci indépendamment de la quantité de toxique introduite dans l'organisme. Les propriétés pharmacologiques particulières à la naphtazoline font évoquer les diagnostics les plus variés.

Ce tableau clinique, aussi grave soit-il, est pratiquement toujours résolutif, à moins d'une issue fatale, et ne laisse pas de séquelles.

L'adulte de son côté, beaucoup plus rarement exposé à une intoxication accidentelle aiguë, sera par contre souvent sujet à une intoxication chronique particulière qui est la privinomanie, véritable toxicomanie mineure.

En fait, les cas d'intoxications aiguës par la naphtazoline n'ont été signalés que par peu d'auteurs, peut-être parce que ces formes ne sont pas toujours diagnostiquées ; il est donc compréhensible que l'usage habituel et abusif de la naphtazoline se soit maintenu pendant des années en raison de son action rapide et étonnament durable.

PREMIERE PARTIE

LA NAPHTAZOLINE

Chapitre Ier - Historique

Jusqu'en 1942 l'hyperhémie et la congestion nasale étaient traitées soit par l'adrénaline, soit par l'éphédrine. En raison des effets secondaires importants et de la durée d'action assez fugace de l'adrénaline des recherches ont été entreprises sur d'autres substances aminées.

Ainsi en 1939 HARTMANN et ISLER (36) ont constaté les rapports entre la structure chimique de certains dérivés de l'imidazole et leurs propriétés pharmacologiques. Devant les résultats intéressants obtenus MIESCHER et URECH (69) synthétisèrent des dérivés de cette série et remarquèrent en particulier la 2-naphtyl 1'-méthylimidazoline, ou naphtazoline.

Les premières études pharmacologiques et toxicologiques sur la naphtazoline furent entreprises en 1941 par MEIER et MULLER (65). Ils ont été suivis par de nombreux auteurs, en particulier CRAVER et CHASE (23), YONKMANN (97), HAYS (37), PELLMONT (76), DI LOLLO (53) et MACHNE (57).

Les laboratoires "Ciba" ont alors commercialisé la naphtazoline, initialement sous forme de chlorhydrate, sous le nom de PRIVINE

Les premières études cliniques sont rapportées par HILD (38) également en 1941. Cet auteur l'expérimenta sur 538 cas et mit en relief les qualités de la naphtazoline sans constater aucune hyperhémie réactionnelle.

Ce fut le mérite de BABEL (3) d'introduire la naphtazoline en ophtalmologie à la même époque. D'autres cliniciens préconisèrent l'emploi de la naphtazoline dans la tuberculose des bronches lors de l'antibiothérapie locale.

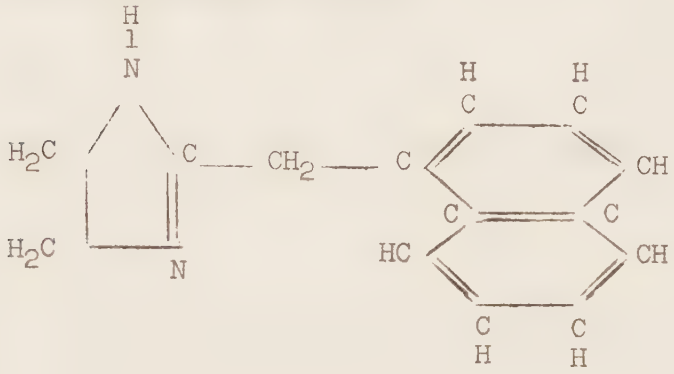
Les résultats cliniques favorables et les qualités du médicament font alors figurer la naphtazoline dans de nombreux ouvrages pharmaceutiques et pharmacopées.

Mais dès 1945 WARING (91) publie les premiers cas d'intoxications et au courant des années suivantes les effets secondaires tels que l'hyperhémie réactionnelle, la rhinite médicamenteuse et la privinomanie sont rapportées par de nombreux auteurs.

Chapitre 2 - Propriétés physico-chimiques

I.- Constitution chimique.

La naphtazoline ou 2 -naphtyl-1'-méthylimidazoline, répond à la formule développée suivante



II.- Caractères d'identité.

A.- Propriétés physiques.

Elle se présente sous forme d'une poudre blanche cristalline, facilement soluble dans l'eau, dans les solutions salines à partir de 5 % et dans l'éthanol, son point de fusion se situe à 167° - 170°.

Par son caractère alcalin elle forme facilement des sels dont les plus courants sont le chlorhydrate et le nitrate, ce dernier est commercialisé en France sous le nom de -PRIVINE-, c'est une poudre cristalline blanche, inodore, inaltérable à l'air, à la lumière et à la chaleur; ce qui permet la stérilisation des solutions par ébullition. Son poids moléculaireest de 273,3 et son point de fusion se situe à 169° - 171°.

Selon la Pharmacopée française (Edition 1965) p. 715, la solubilité du nitrate de naphtazoline est la suivante :

Alcool absolu	soluble
Alcool méthylique	soluble
Eau	soluble
Acétone	assez soluble
Isopropanol	assez soluble
Chloroforme	peu soluble
Ether	insoluble
Benzène	insoluble

1.- Spectrophotométrie.

- Spectrophotométrie d'absorption dans l'infra-rouge.

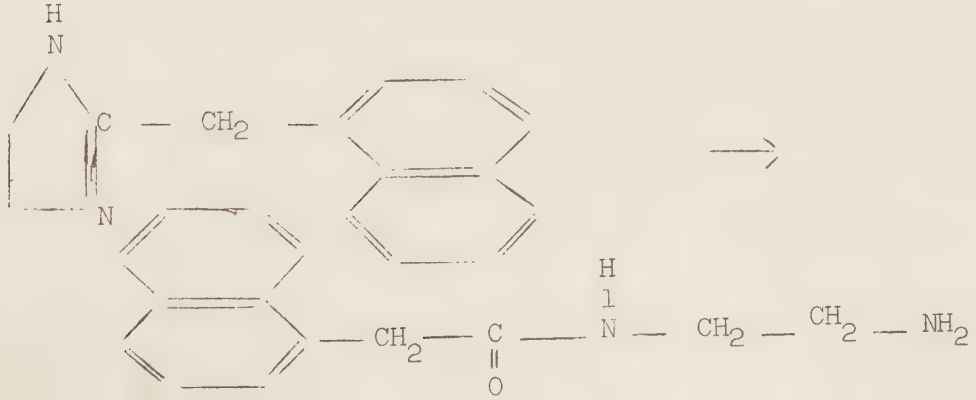
L'absorption se fait entre 2 et 10 microns
(voir courbe p. 72)

- Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultra-violet.

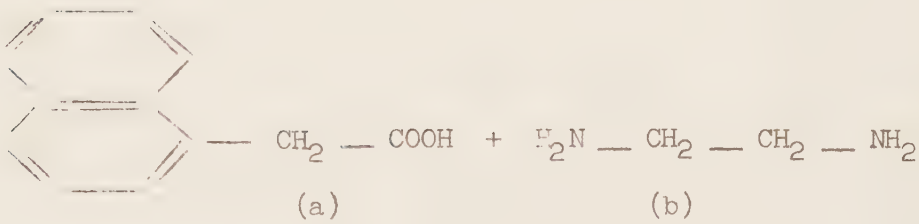
La courbe d'absorption de la naphtazoline dans l'ultra-violet présente un maximum à 271 mμ et un autre plus accentué à 281 mμ . La densité optique est de 0,569 pour une solution de 25 mg par litre de nitrate de naphtazoline

2.- Stabilité et dégradation.

Les travaux de MIESCHER et MARXER (70) et ceux de PUCHTA (78) montrent que la naphtazoline, sous forme de nitrate, ne s'altère ni à l'air ni à la lumière. La stabilité du produit en solution acide est très satisfaisante même lorsque la solution est chauffée fortement et longuement ; en solution aqueuse neutre ou en solution alcaline, par contre, la naphtazoline est hydrolysée en 1 - Naphtylacétyléthylénediamine selon la réaction :



Il se produit une ouverture du cycle imidazole.
L'hydrolyse peut se poursuivre et scinder la 1 - naphtylacétyl-éthylènediamine en une molécule d'acice 1 - naphtylacétique (a) et une molécule d'éthylènediamine (b).



Les solutions de naphtazoline à PH alcalin perdent constamment leur activité au bout de cinq ans alors que les solutions à PH acide conservent pendant de nombreuses années leurs propriétés.

En vue de connaître à chaque instant de la réaction de dégradation non seulement la concentration de la naphtazoline restante mais aussi celle de la 1-naphtylacétyléthyènediamine et celle de l'acide 1-naphtylacétique SCHWARTZ et KURAMOTO (81) ont mis au point une méthode chromatographique séparant les différents produits et permettant alors l'étude du spectre d'absorption dans l'ultra-violet, la spectrophotomètrie directe étant un échec en raison du spectre d'absorption trop voisin de ces composés.

Ils ont utilisé une colonne d'acide silicique pour l'acide 1-naphtylacétique dont l'absorption en solution chloroformée présente un maximum à 283 . La chromatographie sur colonne de célite 545 a permis la séparation de la 1 - naphtylacétyl-étylènediamine de la naphtazoline, le premier composé présentant un maximum d'absorption à 284.

La vitesse à laquelle se fait cette dégradation a été étudiée par STERN (85).

B. Propriétés chimiques.

1. Réactifs généraux des alcaloïdes.

La naphtazoline précipite avec les réactifs généraux des alcaloïdes, notamment avec :

- l'acide picrique pour donner un précipité jaune cristallin,
- l'acide phosphotungstique pour donner un précipité blanc,
- le sel de Reinecke pour donner un précipité cristallin violacé,
- le réactif de Dragendorff.

2. Aspects microcristallins.

L'aspect microcristallin de certains précipités a été étudié par Van den WEGEN (96) d'une part sur une solution aqueuse de nitrate de naphtazoline à 1 %, d'autre part sur une solution à 1 % dans l'acide chlorhydrique 1 - N

- chlorure de platine (fig. 1)

Avec le chlorure de platine les cristaux obtenus sont jaunes, biréfringents, en forme de feuille de fougère.

chlorure d'or (fig. 2)

Dans les deux solutions ont été obtenus des complexes jaunes en forme d'aiguille. Ces aiguilles ont une pointe acérée et parfois incurvée, les cristaux sont biréfringents

- chlorure de mercure

Il se forme un précipité en goutte en solution chlorhydrique.

Fig. 1 chlorure de platine

Fig2 chlorure d'or

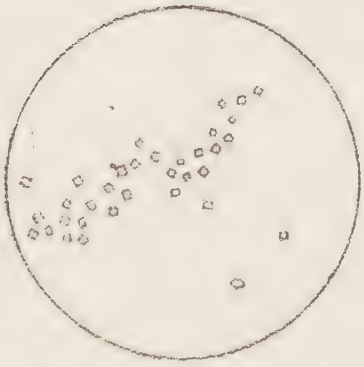


Fig. 3 ferrocyanure de potassium

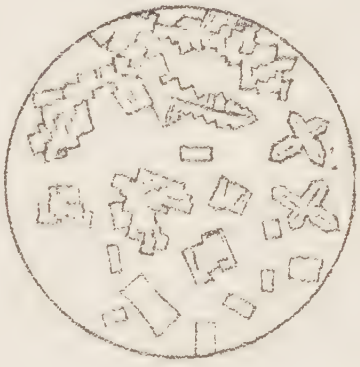


Fig. 4 ferricyanure de potassium

Fig. 5 acide picrolonique

- ferrocyanure de potassium (fig. 3)

En solution chlorhydrique on observe un précipité incolore qui contient de petits cristaux carrés.

- ferricyanure de potassium (fig. 4)

En solution aqueuse il se forme un précipité en goutte. En solution chlorhydrique on observe des cristaux plats de couleur jaune faible à jaune franc. Ces cristaux ont de nombreux coins à angle droit et peuvent former de très grands complexes. Ces cristaux sont biréfringents.

- réactif de Dragendorff (fig. 5)

Il n'y a de précipité que si l'on ajoute de la potasse à la solution neutre, il s'agit alors d'un précipité en goutte.

- acide picrolonique

A froid et en solution aqueuse on n'observe pas de précipité ; à chaud il se forme des aiguilles groupées en forme de pinceau ; les cristaux sont biréfringents.

C.- Réactions de coloration.

- Avec l'acide sulfurique concentré (d=1,8) on obtient une coloration jaune.
- Avec le réactif de Marquis (acide sulfurique formolé) on obtient une coloration verte.
- Avec le réactif de Wasicky (paradiméthylaminobenzaldéhyde) on obtient une coloration jaune serin intense virant au vert.
- La Pharmacopée française (Edition 1965) indique les réactions suivantes : on additionne 10 ml d'une solution à 1 p. 100 de nitrate de naphtazoline à 5 ml d'eau de brome saturée. On chauffe à ébullition, il se produit une intense coloration violette.
- La Privine, en présence de nitroprussiate de sodium et de carbonate monosodique, donne une coloration violette.

III.- Dosage.

Le dosage de la naphtazoline base peut s'effectuer selon trois méthodes :

- le dosage par titrimétrie
- la méthode colorimétrique
- la polarographie.

A.- Dosage par titrimétrie

a) Ce dosage est décrit dans la Pharmacopée française, Edition 1965 p. 716 - Dissoudre dans 50 ml d'acide acétique cristallisable une prise d'essai p, exactement pesée, voisine de 0,400 g de nitrate de naphtazoline - Ajouter quelques gouttes de solution acétique de violet cristallisé et titrer par une solution 0,1 N d'acide perchlorique jusqu'à coloration vert-bleu.

1 ml d'acide perchlorique 0,1 N correspond à 0,02733 g de nitrate de naphtazoline.

La teneur pour cent en nitrate de naphtazoline du produit essayé est :

$$\frac{n \times 2,733}{p}$$

Le produit officinal doit contenir au minimum 98 p. 100 de nitrate de naphtazoline.

b) La British Pharmacopea Edition 1958 p. 422 indique un autre dosage alcalimétrique. Au résidu où se trouve la naphtazoline on ajoute 20 ml d'acide chlorhydrique N / 20 et on titre l'excès d'acide par la soude N / 20 en présence de rouge de méthyle.

B.- La méthode colorimétrique.

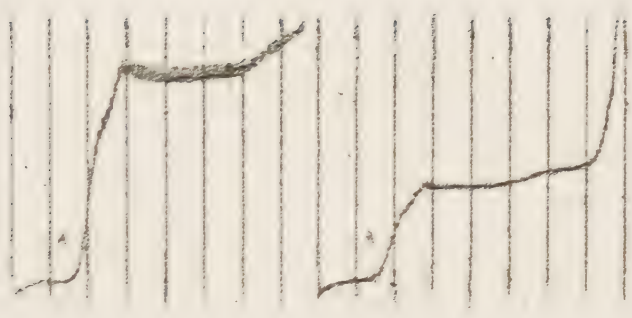
Le dosage colorimétrique est possible en s'adressant soit au sel de Reinecke, soit au réactif de Marquis.

C.- La polarographie

La 2 -naphtyl·1'méthylimidazoline est précipitée quantitativement par l'acide picrique. On peut doser l'acide picrique présent dans le picrate obtenu par méthode polarographique, car il existe un rapport entre la concentration de l'acide picrique et les ondes polarographiques émises. (NOVOTNY (73)) (voir polarogramme).

D'autres dosages peuvent encore être utilisés, ce sont les dosages par spectrophotométrie soit dans l'ultra-violet, soit dans le visible, en se servant dans ce dernier cas de la coloration violette obtenue avec le nitro-prussiate de sodium et le carbonate monosodique.

La naphtazoline est une substance dangereuse inscrite au tableau C des substances vénéneuses.



Chapitre 3 - Présentation de la Naphtazoline.

En thérapeutique la naphtazoline est utilisée seule ou en association avec d'autres médicaments.

Le nitrate de naphtazoline est commercialisé en France sous le nom de Privine. Celle-ci est présentée en solution ou en gelée. Il existe des solutions à 0,5 p 1000 et à 1 p 1000, contenues dans des flacons de 10cc, les nébuliseurs ne contenant que des solutions à 0,5 p 1000. La gelée se trouve dans des tubes à la concentration de 0,5 p 1000.

La naphtazoline est associée avec divers autres médicaments. D'un côté nous avons les émulsions de privine-sulfathiazol dans des flacons de 10cc aux concentrations respectives de 1 p 1000 et 5 p 100, ainsi que les solutions de Privine-antazoline aux concentrations respectives de 0,25 p 1000 et 5 p 1000. D'un autre côté, le nitrate de naphtazoline sert souvent de solvant à de nombreuses gouttes nasales aux antibiotiques spécialisées dans le commerce (pénicilline, chloramphénicol, bacitracine, framycétine etc..).

Chapitre 4 - Usages de la Naphtazoline.

La Naphtazoline est indiquée dans tous les cas où l'on désire obtenir une rapide décongestion des muqueuses, généralement de la cavité naso-pharyngienne ou de l'oeil. En plus de son action thérapeutique vaso-constrictive, elle apporte un moyen de diagnostic d'une réelle valeur.

L'ischémie qu'elle détermine aide à l'hémostase ; appliquée sur des surfaces cruentées de faibles dimensions, la naphtazoline facilite certaines interventions normalement très sanglantes.

On peut utiliser les effets vasoconstricteurs de la Privine pour remplacer l'adrénaline au cours des explorations bronchoscopiques : quelques gouttes de naphtazoline ajoutées à la solution anésthésique améliorent la durée et l'efficacité de l'anesthésie.

I.-La Naphtazoline en rhino-laryngologie.

La Privine s'adresse au traitement des rhinites sous leurs aspects les plus divers : rhinites aiguës, chroniques, hyperplasiques, vasomotrices, de même qu'à celui des sinusites à la période d'état, de la polypose nasale, de la laryngite striduleuse, des dysphagies, des angines, des pharyngites aiguës ou encore celles qui sont consécutives à la présence d'un corps étranger (FABRICANT (27)).

II.-La Naphtazoline en ophtalmologie.

Employée en ophtalmologie pour son action à la fois décongestionnante, hémostatique et sédative, la naphtazoline est tout spécialementindiquée dans les conjonctivites diverses, y compris la conjonctivite d'origine allergique accompagnant le rhume des foins, les irritations oculaires résultant de traumatismes, de brûlures ou de corrosions (HURWITZ (40), BABEL (3)).

La naphtazoline est également utilisée comme hémostatique local au cours d'interventions ophtalmiques : glaucome, cataracte, greffes de cornées.

III.-Posologie.

Chez l'enfant on emploie les solutions à 0,5 p 1000 les solutions à 1 p 1000 étant réservées uniquement à l'adulte. Il est recommandé de ne pas utiliser le produit chez l'enfant au dessous de cinq ans.

En instillation la posologie est de 2 à 6 gouttes toutes les 4 à 6 heures.

D E U X I E M E P A R T I E

ETUDE PHARMACODYNAMIQUE ET TOXICOLOGIQUE DE LA NAPHTAZOLINE

Chapitre Ier - Pharmacodynamie

La naphtazoline fait partie des amines sympathomimétiques dont elle partage certaines, mais pas toutes les propriétés. Elle entre dans le groupe des aralcoylimidazolines non substituées. Dans ce groupe de composés synthétiques on constate que le remplacement du groupement phényl par le groupement naphtyl entraine non seulement une élévation de la toxicité mais encore une action plus prononcée sur l'appareil cardio-vasculaire.

I.- Action de la naphtazoline sur l'appareil cardio-vasculaire.

En règle générale la naphtazoline possède une action bradycardisante sur le myocarde ; elle provoque une hypertension et une augmentation de la résistance périphérique, diminuant le flux sanguin dans les territoires les plus importants, aussi bien splanchnique, fémoral que rénal.

A.- Action sur le myocarde

1.- Expérimentation sur l'animal

Les expériences effectuées par MEIER et MULLER (65) et par DI LOLLO (53) sur des coeurs isolés de lapin et de grenouille ont mis en évidence l'action inotrope et chronotrope négative du médicament.

Sur le coeur de grenouille DI LOLLO (53) a montré qu'une dose de 0,02 mg de naphtazoline était suffisante pour provoquer une diminution de l'amplitude des pulsations. Ce phénomène s'accentue en augmentant la dose ; en même temps on assiste à une diminution de la fréquence cardiaque. L'arrêt des battements se produit avec des doses oscillant entre 0,25 mg et 0,50 mg.

Les recherches effectuées sur le coeur de lapin ont donné des résultats analogues, avec cette différence toutefois, que la fréquence ne fut notablement influencée que par des doses très élevées, entrainant souvent secondairement l'arrêt du coeur.

Par contre sur le coeur de chat, MEIER et MULLER (65) n'ont observé, dans les limites des doses utilisées, qu'une très faible variation de l'amplitude des contractions ; cependant chez le chat comme chez le lapin ils observèrent une diminution du flux coronarien avec des doses faibles. Chez le chien et le chat les mêmes auteurs n'ont observé que rarement une bradycardie concomitante à l'hypertension. Ils n'ont jamais observé de tachycardie.

Selon MACHNE (57) l'injection de 0,1 mg / kg de naphtazoline entraine chez le chien une bradycardie qui s'accompagne d'une légère et fugace augmentation de la tension artérielle ; la fréquence des pulsations tombe de 80 à 20 par minute, avec une augmentation des contractions. Cette action apparemment inotrope positive chez le chien pourrait être expliquée par un phénomène d'insuffisance cardiaque, dans un premier temps le coeur réagit en augmentant l'amplitude des contractions grâce à une dilatation accrue de ses fibres. Progressivement la réaction se fait moins intense pour aboutir à une action inotrope négative.

HAYS (37) chez des chiens et des chats, EMERSON (26) chez des chiens, notent des irrégularités cardiaques à partir de doses élevées de 50 µg/ Kg.

MEIER et MULLER ont noté que la bradycardie n'apparaissait pas chez l'animal atropinisé. Ce fait a encore été confirmé par HUCHEON (42).

Ces expériences mettent en relief la différence d'action entre la naphtazoline et l'adrénaline dont l'action est fortement inotrope et chronotrope positive avec augmentation du flux coronarien. Le mécanisme d'action semble donc différent.

2. Mécanisme d'action de la naphtazoline sur le myocarde.

Les expériences effectuées par MACHNE (57) montrent que, contrairement à l'adrénaline, la naphtazoline n'a pas d'action directe sur myocarde. Dans un premier groupe de chiens non préparés, une injection de 0,1 mg / Kg de naphtazoline par voie fémorale provoque une bradycardie intense de 20 pulsations par minute, de même qu'une action inotrope positive. Un deuxième groupe de chiens est préparé : on pratique une section des nerfs vagues ; dans ces conditions l'injection de la même dose ne provoque plus aucune modification cardiaque. De même ces modifications cardiaques disparaissent immédiatement si l'on sectionne les nerfs vagues de chiens soumis à l'action de la naphtazoline.

De ces expériences il découle que la privine exerce son action chronotrope négative par voie vagale. On note en plus que chez les animaux vagotomisés la pression artérielle est encore plus accentuée après injection de la naphtazoline, car la bradycardie manque pour régulariser un peu l'ascension tensionnelle.

Il faut démontrer maintenant par quelle voie le X est excité, c'est-à-dire quel est le point d'attaque de la naphtazoline. Pour ce faire, un troisième groupe de chiens est préparé de la façon suivante : l'auteur pratique une dénervation du sinus carotidien et une section des nerfs cardioaortiques dépresseurs, de sorte que la naphtazoline injectée ne peut avoir qu'une action sur le centre bulbaire du nerf vague. Dans ces conditions il n'y a aucune réaction cardiaque. Il résulte de ce fait que l'action de la naphtazoline n'est pas due à une action directe sur le centre cardioinhibiteur bulbaire.

L'expérimentation suivante sur un quatrième groupe de chiens va mettre en évidence le mécanisme d'action. Les chiens sont préparés de telle sorte que le sang n'atteint pas les centres nerveux, ceci en ligaturant la carotide externe, la carotide interne, l'artère occipitale et l'artère laryngée supérieure, de façon à dévier le sang par l'artère linguale. En injectant alors la Privine dans la carotide commune homolatérale il apparait que la dose minimale efficace de 0,005 mg / Kg provoque à côté d'une faible augmentation de la tension artérielle, une bradycardie et une augmentation del'amplitude des contractions cardiaques.

L'apparition dans de telles conditions de l'effet chronotrope négatif et inotrope positif dans un premier temps, ceci avec une absence de modifications tensionnelles importantes, démontre clairement l'action de la naphtazoline sur les chémorécepteurs de la région sinusale. Le nerf vague est donc excité par voie réflexe et non par une action directe de la naphtazoline sur le centre bulbaire.

Mais cette bradycardie n'atteint jamais l'intensité de celle de l'animal intègre, chez qui il s'ajoute donc une ischémie du centre cardioinhibiteur bulbaire ainsi sensibilisé aux impulsions provenant des zones vaso-sensibles.

3.- Expérimentation sur l'homme.

MECHELKE et NUSSER (61) ont pratiqué des injections intraveineuses de 0,5 mg de Privine chez cinq personnes indemnes de toute affection cardiaque. Dans chaque cas les auteurs notent une bradycardie tandis que la durée de la diastole est considérablement augmentée sans normalisation. Il existe un allongement de la phase isométrique et isotonique du coeur.

Devant l'augmentation de la résistance périphérique et la bradycardie sinusale conjointe, la réaction cardiaque pourrait être expliquée par une réaction d'insuffisance musculaire. Le coeur, en effet, dans les cinq à dix premières minutes, augmenterait son volume d'éjection grâce à une dilatation accrue de ses fibres. Mais cette compensation diminue lorsque l'ascension de la résistance périphérique se prolonge et finalement l'action de la Privine sera chronotrope et inotrope négative.

Mais toutes ces réactions dépendent également du status végétatif de l'individu, suivant qu'il soit vagotonique ou sympathicotonique.

4. Tableau récapitulatif. 1

En résumé, la naphtazoline possède une action inotrope et chronotrope négative sur le myocarde ; cette action est indirecte, contrairement à l'adrénaline, et se fait par l'intermédiaire du nerf vague ; cette action s'accompagne en plus d'une diminution du flux coronarien.

coeur	- Action inotrope + - Action chronotrope + - Action directe sur le myocarde ----- - Augmentation du flux coronarien	- Action inotrope - - Action chronotrope - - Action indirecte sur le myocarde - L'atropine supprime cette action - Diminution du flux coronarien

Tableau 1 : Action de l'Adrénaline et de la naphtazoline sur le myocarde.

B.- Action sur les vaisseaux périphériques.

- Expérimentation sur l'animal

La naphtazoline provoque une élévation de la tension artérielle et une augmentation généralisée de la résistance périphérique avec une diminution du flux sanguin dans tous les territoires.

1.- Action sur la tension artérielle.

a) Dose minimale active et hypertension.

Selon MEIER et MULLER (65) la dose minimale active de Privine capable de déterminer par voie intra-veineuse une hypertension chez le lapin est de 0,001 à 0,005 mg / Kg ; par voie sous-cutanée cette dose est comprise entre 0,2 et 0,5 mg / Kg. Ces auteurs ont noté que chez le chien et le chat l'action hypertensive était moins marquée que chez le lapin.

Opérant sur des chiens anesthésiés, CRAVER, CHASE et YONKMANN (23) ont établi que la dose minimale active était dans les mêmes limites par voie intra-veineuse, c'est-à-dire de 1 à 5µg / Kg. De plus, en comparant la Privine et l'adrénaline, ils ont noté quele degré d'activité de la première sur la tension artérielle était environ 1/5 à 1/3 celui de la seconde, mais que l'effet de la Privine persistait deux à trois fois plus longtemps que celui de l'adrénaline.

b) Durée d'action et limite.

HUTCHEON (42), opérant sur des chiens et des chats anesthésiés observe seulement après une heure une légère diminution de la tension artérielle après l'injection intra-veineuse de 1 mg / Kg de naphtazoline.

MEIER et GROSS (64) notent que cette tension artérielle atteint rapidement son maximum et qu'alors l'injection de doses plus élevées aura pour seul résultat de prolonger la durée d'action.

EMERSON (26) montre que chez des chiens des doses supérieures à 50 µg / Kg provoquent des irrégularités cardiaques limitant la réponse vasopressive.

c) Différence d'action entre l'adrénaline et la naphtazoline sur la tension artérielle.

- Effets de la Yohimbine et de l'Ethylyohimbine sur la tension artérielle induite par la Privine

On sait que la Yohimbine et l'Ethylyohimbine ont une action adrénolytique et sympatholytique en agissant sur les petits muscles lisses au niveau desquels elles paralysent les terminaisons nerveuses.

Ces produits inversent toujours la tension artérielle provoquée par une injection d'adrénaline ; par contre ils réduisent mais n'inversent jamais celle induite par la Privine (CRAVER (23)). Il en est de même pour la piperidinométhylbenzodioxane administrée en doses adrénolytiques de 1 mg / Kg ou sympatholytiques de 10 mg / Kg chez le chien (EMERSON (26)).

En ayant son action diminuée mais non inhibée par les agents lytiques, la Privine montre ici encore une nette différence d'action avec l'adrénaline. Pour expliquer ces faits il est autorisé de postuler que la Privine agit non seulement sur les terminaisons des nerfs sympathiques mais aussi directement sur les muscles lisses.

- Action de la cocaïne.

La cocaïne ne potentialise pas l'action hypertensive de la Privine, alors qu'elle potentialise celle de l'adrénaline. CRAVER (23), EMERSON (26), HAYS (37), LUSSIER (56).

d) Action du sulfate d'atropine.

Le sulfate d'atropine n'influence pas la tension artérielle induite par la Privine. EMERSON (26) l'a montré en injectant 1 à 2 mg / Kg de sulfate d'atropine chez le chien par voie intra-musculaire.

e) Potentialisation.

Il n'y a pas de potentialisation de la Privine par l'adrénaline en ce qui concerne la réponse hypertensive. (CRAVER (23)) ; mais d'un autre côté, l'adrénaline est potentialisée par des injections alternatives de Privine (HAYS (37)) cette potentialisation était quelquefois même plus grande que celle qui était observée pour la cocaïne.

f) Tachyphylaxie.

On sait que pour certaines drogues, lorsqu'elles sont administrées de façon répétée et à intervalle court, on assiste à une diminution rapide de la grandeur ou de la durée de la réponse. Divers termes sont employés pour désigner le développement de cette résistance rapidement acquise à l'encontre de la drogue en cause, en particulier les termes d'échappement, de tolérance, d'adaptation et de tachyphylaxie.

Cette adaptation existe pour certaines amines sympathomimétiques quant à leur action sur les muscles lisses des vaisseaux. En ce qui concerne la Privine, les résultats sont variables suivant les publications.

MEIER et MULLER (65) signalent une absence de tachyphylaxie, CRAVER (23) ne signale qu'une légère tachyphylaxie chez des chiens anesthésiés au pentobarbital sodique et met ces résultats sur le compte de cet anesthésique.

EMERSON (26), par contre, note une tachyphylaxie significative avec des doses de 50 µg / Kg chez ses chiens, de même que HAYS (37) chez ses chiens et ses chats.
L'adrénaline de son côté, ne présente jamais cet échappement et la réponse hypertensive est toujours du même ordre.

En conclusion, on peut noter maintenant les caractères qui opposent l'adrénaline et la naphtazoline en ce qui concerne leurs effets sur la tension artérielle. Si celle-ci s'élève dans les deux cas mais à un degré moindre avec la naphtazoline, l'hypertension induite par cette dernière est beaucoup plus prolongée que celle induite par l'adrénaline. Mais ce qui est encore plus frappant c'est leur différence d'action mise en évidence par les résultats opposés obtenus à la suite d'injections de Yohimbine et de cocaïne. La naphtazoline se rapproche ainsi plus de l'éphédrine que de l'adrénaline comme le montre le tableau suivant :

Adrénaline	Naphtazoline	Ephédrine
Hypertension	Hypertension	Hypertension à doses fortes et si les doses sont répétées = hypotension
Action par répétition	Pas d'action par répétition	Pas d'action par répétition
Durée d'action courte	Durée d'action prolongée 2 à 3 x celle de l'adrénaline	Durée d'action prolongée
Action forte	Action moins forte 1/5 à 1/3 celle de l'adrénaline	Action moins forte que l'adrénaline.
Inversion de la T.A après Yohimbine	Pas d'inversion par l'Yohimbine	Pas d'inversion par l'Yohimbine
Potentialisation de l'action sur la T.A. par la cocaïne	Pas d'action de potentialisation par la cocaïne.	Pas de renforcement par la cocaïne.

Tableau 2 récapitulatif : Différence d'action entre la naphtazoline, l'adrénaline et l'éphédrine.

2.- Effets vasoconstricteurs de la naphtazoline.

a) Mise en évidence de l'action ischémiante.

MEIER et MULLER (65) ainsi que DI LOLLO (53), ont démontré sur la préparation de grenouille à la Trendelenburg, sur l'oreille de lapin et sur la conjonctive de l'oeil de lapin blanc, une action vasoconstrictive notable et durable de la naphtazoline. Ces expériences montrent en effet, en ce qui concerne la grenouille, une diminution du nombre de gouttes minute de 6 à 3,5, lorsqu'on ajoute de la Privine à une perfusion de solution de Ringer dans les proportions de 20 mg de Privine pour 100 ml de solution. La réaction de vasoconstriction dure une heure sur la conjonctive de lapin avec une solution au 1/5000, deux heures avec une solution au 1/1000. L'oreille de lapin avait été perfusée selon la méthode de Krawhow-Pissenski et la vasoconstriction a été détectée avec des doses de 0,005 mg / Kg.

b) Action sur le flux sanguin de différents territoires.

L'augmentation de la tension artérielle due à la Privine s'accompagne d'une diminution du flux artériel dans trois territoires importants : celui de l'artère rénale, de l'artère mésentérique supérieure et celui de l'artère fémorale (MEIER et BUCHER (63), HUTCHEON (42), MEIER et GROSS (64), BUCHER et MEIER (12)). Là encore la différence avec l'adrénaline est manifeste ; en effet, si le flux de l'artère rénale est bien diminué par l'adrénaline, celui des artères fémorale et mésentérique supérieure est au contraire augmenté.

La Privine ne peut donc être considérée comme un sympathomimétique en ce qui concerne son action sur le flux mésentérique et fémoral.

c) Inversion tensionnelle et flux sanguin.

Nous rappelons au passage les expériences effectuées avec la Yohimbine et l'Ethylyohimbine. D'un autre côté MEIER et BUCHER (63) ont conduit des expériences en vue d'étudier le comportement du flux sanguin dans différents territoires lorsque l'on agit sur la tension artérielle. Ils ont injecté à trente chats des doses égales de Privine et d'adrénaline par voie intra-veineuse. En même temps, ils ont recherché l'action des agents sympatholytiques sur ces deux produits. Les agents employés étaient deux dérivés de l'Imidazole : le Priscol qui est un puissant hypotenseur et la Privine elle-même dans la mesure d'une injection unique de 1 mg / Kg par voie intra veineuse, c'est-à-dire un quart de la dose léthale pour ces animaux.

Ainsi, une injection de Privine suivant une injection de Priscol ou de Privine elle-même, n'a jamais provoqué une inversion de la tension artérielle. Celle-ci est alors seulement légèrement diminuée et les flux sanguins se comportent comme dans les expériences de base. Tel n'est pas le cas pour l'adrénaline : il y a ici une inversion de la tension artérielle sans modifications des réactions engendrées par l'adrénaline sur les différents flux, sauf avec le Priscol où il y a alors une augmentation du flux artériel rénal et une diminution du flux artériel mésentérique et fémoral dans la plupart des cas.

Cette réduction du flux dans les trois territoires, toujours constante pour la Privine, malgré les modifications apparentes des conditions circulatoires, engendre la base même de l'action de la Privine.

La naphtazoline agit sur la circulation soit par son action bradycardisante, soit par une action directe sur le système circulatoire périphérique. Il est difficile de trancher la question mais la deuxième solution est certainement la plus probable. Nous avons vu plus haut, en effet, que l'on pouvait observer des bradycardies sans hypertension et inversement des hypertensions sans bradycardie. Mais alors, si l'on maintient à la naphtazoline le qualificatif de sympathomimétique il faut absolument envisager un point d'action différent de celui de l'adrénaline. Il s'agit alors, soit d'une action quantitative différente sur les organes récepteurs, soit d'une action différente qualitative sur les organes récepteurs du système circulatoire périphérique par rapport à l'adrénaline, ce qui est fort probable.

PELLMONT et MEIER (77), travaillant sur le train postérieur de lapin, pensent que la réactivité de la Privine est environ celle de l'adrénaline mais que la première a une plus grande affinité pour les récepteurs des vaisseaux sans que la toxicité soit augmentée.

d) Tableau récapitulatif.

	Adrénaline	Naphtazoline
T.A.	↗	↗
Flux artère rénale	↘	↘
Flux artère fémorale	↗	↘
Flux artère mésentérique supérieure	↗	↘
Après Privine		
T.A.	↘	↗
Flux artère rénale	↘	↘
Flux artère fémorale	↗	↘
Flux artère mésentérique supérieure	↗	↘
Après Priscol		
T.A.	↘	↗
Flux artère rénale	↗	↘
Flux artère fémorale	↘	↘
Flux artère mésentérique supérieure	↘	↘
Vasoconstriction	Fugace	Durable

Tableau 3. Etude de l'adrénaline et de la naphtazoline
Action sur les flux sanguins.

3.- Pouvoir adrénolytique de la naphtazoline.

MEIER et BUCHER (63) n'ont jamais vu de chute tensionnelle chez leurs chats avec de petites doses de privine, ce qui est le cas pour de petites doses d'adrénaline.

EMERSON (42) expérimentant sur des chiens, montre qu'une augmentation apparente de l'action adrénolytique du composé 933 F grâce à la Privine suggère que la Privine elle-même doit être adrénolytique en dose convenable, bien que de petites doses potentialisent l'épinéphrine comme l'a montré Yonkmann. Un chien qui tolère de fortes doses de Privine sans irrégularités cardiaques montra une forte action adrénolytique de la Privine.

MEIER et GROSS (64) montrent que de petites doses de Privine augmentent le flux fémoral. HUTCHEON (42) montre que chez des chiens et des chats la naphtazoline en doses au dessous de 0,5mg provoque une diminution du flux fémoral; mais au dessus de cette dose les effets vasculaires étaient variables , en effet, chez certains animaux, ils observèrent que la naphtazoline diminuait la flux fémoral tandis que chez d'autres elle l'augmentait. De ces études ils tirent qu'il y aurait une parenté structurale entre la série des substitués des 2 -aminoimidazolines et la série des catécholéthylamines. Dans chaque cas le composé NOR, la 2 -(1-naphtylamino) - 2 imidazoline (P - 386) et la norépinéphrine, a le plus grand pouvoir vaso-constricteur, tandis que les dérivés méthyl, la naphtazoline et l'épinéphrine sont parfois vaso constricteurs, parfois vaso dilatateurs, sur le lit vasculaire.

- Expérimentation humaine.

MECHELKE et NUSSER (61), comme nous l'avons déjà dit, ont injecté des doses de 0,5 mg de Privine à 5 personnes indemnes de toute affection.

Ils ont observé, en plus de la bradycardie, une forte augmentation de la résistance périphérique avec une ascension de la T.A. max. et min., cette T.A. n'ayant pas varié dans un seul cas. La réaction est la plus grande une minute après l'injection ; dans les minutes suivantes les valeurs de la résistance périphérique diminuent progressivement mais 90 minutes après l'injection elles sont encore largement au-dessus des grandeurs de départ.

L'hypertension provoquée par la Privine est certainement due à la vasoconstriction qu'elle exerce par voie humorale. Sa puissance est environ celle de la néosynéphrine (MEIER et GROSS (64)).

C.- Influence de la naphtazoline sur la pression veineuse.

Avec de petites doses de Privine MEIER et MULLER (65) ont observé quelques fois une augmentation de la P.V. à côté d'une augmentation du flux fémoral, ceci chez des chats, mais ce n'était pas la règle.

Avec des doses I.V. de 0,1 mg MECHELKE (61) signale que chez l'homme la phase initiale de la réaction à un sympathomimétique, consistant en une augmentation de la pression veineuse de retour était totalement absente comme l'a d'ailleurs constaté également MATTHES (60) (cité par MECHELKE (61)).

D.- Action de la Privine sur la préparation coeur-poumon de Starling.

Dans cette préparation la Privine est sans influence appréciable sur la vitesse du coeur. Si la P.V. est basse, même de fortes doses de Privine sont sans effets ; mais par contre, si la P.V. est croissante avec comme corollaire une menace d'arrêt du coeur, la Privine, même à faible dose, a un effet inotrope négatif et précipite la survenue d'un arrêt cardiaque (OGDEN (74)).

II.- Action de la naphtazoline sur l'appareil respiratoire.

A.- Irrégularités respiratoires.

CRAVER et YONKMANN (23) tirent de leurs expériences que la Privine a une action inconstante et non significative sur la respiration. Les irrégularités respiratoires qu'ils ont observées, ont souvent disparu après une augmentation de la dose de Privine.

EMERSON et HAYS (37) signalent tous deux l'apparition d'une respiration de Cheynes-Stokes avec les doses de Privine les plus élevées administrées, allant de 40 µg/ Kg chez le chien à 100 µg / Kg chez le chat. A noter que l'anesthésique employé chez tous ces auteurs était le pentobarbital sodique.

DI LOLLO (53) remarque qu'il faut injecter une quantité supérieure à 0,002 mg chez le lapin pour obtenir, à côté de l'hypertension, des modifications respiratoires dans le sens d'une diminution de son amplitude et de sa fréquence.

B.- Action sur la rétractibilité pulmonaire.

BOYD (9) en mesurant le débit ventilatoire de la trachée de lapins, anesthésiés à l'uréthane, après administration de Privine par voie sous-cutanée, à la dose de 1 et 10 mg / Kg, n'a noté aucune influence de cette drogue.

LUSSIER (56) mesure également la variation de pression sur la trachée en préparant des chiens de telle sorte que les variations de pression produites dans la trachée par l'air courant ne peuvent plus dépendre que de deux facteurs, à savoir la rétractibilité pulmonaire qui s'opposera à l'entrée de l'air dans le poumon et le calibre des bronches qui s'opposera tant à l'entrée de l'air qu'à sa sortie. Les doses d'adrénaline et de Privine utilisées varient entre 0,025 et 0,050 mg / Kg. Les résultats montrent que la pression de l'air courant est quantitativement moins diminuée par la Privine que par l'adrénaline, mais cette diminution dure plus longtemps et se fait aux dépens de l'inspiration.

On peut attribuer ce résultat, ou bien à une diminution du calibre des bronches ou bien à une augmentation de l'élasticité pulmonaire. La première solution est à rejeter pour l'adrénaline, des expériences faites à thorax ouvert permettent également d'éliminer ce facteur en ce qui concerne la Privine. La Privine augmente donc l'élasticité pulmonaire : le poumon se laisse moins distendre et se rétracte plus.

C.- Mode d'action de la Privine sur la respiration.

Une diminution de l'amplitude et de la fréquence respiratoire est obtenue avec des doses I.V. de 0,05 mg / Kg de Privine chez des chiens. Ces modifications sont également obtenues chez des chiens dont le sinus carotidien a été dénervé et dont les nerfs cardio-aortiques dépresseurs ont été sectionnés (MACHNE (57)). Puisque ces modifications respiratoires apparaissent dans les deux cas on peut supposer qu'elles sont, du moins en grande partie, d'origine centrale. LUSSIER (56) signale d'un autre côté que la section des vagues chez son chien n'a aucune influence sur l'augmentation de l'élasticité pulmonaire provoquée par la Privine.

III.- Action de la naphtazoline sur le cortex cérébral.

A.- Stimulation centrale.

Considérant que la dose DL 50 de Privine chez le rat blanc est de 420 mg / Kg par voie sous-cutanée, WARREN et WERNER (93) leur ont injecté des quantités représentant 5, 10 et 20 % cette dose. Ils n'ont constaté aucune modification de l'activité des rats à n'importe quelle dose. Dans leurs expériences l'éphédrine était le composé le plus actif puisqu'il agissait à une dose de 5 % de la DL 50.

B.- Expériences de stimulation sur l'écorce cérébrale de lapin.

Contrairement à l'éphédrine, qui n'a aucune action dans les conditions de l'expérience, la naphtazoline, appliquée sur la région fronto-pariétale de l'écorce cérébrale d'une vingtaine de lapins, mâles et femelles, est très active pour déclencher des réponses vaso-pressives, ocytociques et anti-diurétiques. Des applications répétées provoquent même une sensibilisation des réponses (CHAMORRO (16)).

C.- Inhibition ou renforcement médicamenteux de la réponse vasopressive qui suit la stimulation chimique du cortex cérébral de lapin.

La chlorpromazine à la dose de 1 - 2 mg / Kg par voie intra-péritonéale inhibe complètement la réponse hypertensive précédemment signalée. A la dose de 2,5 - 5 mg / Kg elle abolit aussi la réponse anti-diurétique.

Une inhibition partielle se rencontre également avec l'ergotamine. Au contraire la réserpine renforce cette action vaso-pressive. L'alcaloïde de Rauwolfia provoque en effet une inhibition du mécanisme central régulateur de l'action pressive des sympathomimétiques (CHAMORRO (15)).

IV.- Action de la naphtazoline sur les autres organes.

A.- Action sur le muqueuse nasale.

La naphtazoline provoque une vaso-constriction rapide de la muqueuse nasale. Cette vaso constriction est aussi plus durable que celle apportée par l'adrénaline. LEGIER (51) n'observe pas d'hyperhémie secondaire chez le chien.

B.- Action sur l'oeil.

1) Pupille.

BABEL (3) obtient une dilatation de la pupille de l'oeil de lapin en instillant de la Privine dans le sac conjonctival ; cette dilatation augmente avec des doses croissantes de naphtazoline. A une concentration de 5 pour 1000 il obtient un diamètre pupillaire de quatre à cinq millimètres ; le maximum de la dilatation a lieu trente à quarante cinq minutes après l'instillation.

La pilocarpine ne change pas cette mydriase contrairement à l'ésérine à 1 pour 100 qui la résoud en quelques minutes, provoquant un myosis qui n'est plus influencé par la Privine.

Par voie intra-veineuse YONKMANN (97) obtient également cette mydriase chez des rats. Chez l'homme une solution à 5 pour 1000 provoque chez les sujets peu pigmentés une plus forte mydriase, quatre à cinq millimètres, que chez les sujets pigmentés, avec

un maximum trois quarts d'heure après l'instillation. Le réflexe photomoteur peut être diminué alors que l'action sur l'accomodation est négligeable (BABEL (3)).

Cette dilatation de la pupille par la naphtazoline est probablement provoquée par son action adrénergique.

2) Vaisseaux conjonctivaux.

L'action vaso-constrictive sur les vaisseaux superficiels est très marquée (BABEL (3)).

3) Action sur la tension artérielle rétinienne.

Chez le lapin et l'homme l'action de la naphtazoline sur la tension intra oculaire est minime, l'abaissant quelques fois légèrement.

4) Action sur la membrane nictitante.

Il s'agit ici certainement de l'action la plus sensible de la naphtazoline. On obtient en effet inéluctablement une rétraction de la membrane nictitante avec des doses intra veineuses faibles de 0,2 mg, avec des doses de 0,6 mg par voie rectale, alors qu'on n'obtient pas d'hypertension par cette dernière voie, et avec des doses de 5 mg par voie intra-péritonéale. Cette action sur la membrane nictitante est partiellement inhibée par l'atropine (YONKMANN (97)).

C.- Action sur l'intestin

Sur l'intestin grêle de lapin la Privine, pour des concentrations de 10^{-7} et 10^{-6} provoque une diminution de l'automatisme intestinal et éventuellement du tonus. L'intestin rendu spastique par l'acéthylcholine (10^{-7}) commence à se relacher avec une concentration de 2×10^{-5} et un relachement complet est observé lorsque la concentration atteint 5×10^{-5}. La durée de la diminution de l'automatisme est équivalente à celle de l'hypertension (MEIER et MULLER (65)).

D.- Effets sur la miction urinaire.

L'homme normal trouve une légère difficulté d'évacuation après avoir pris de la Privine. Par contre chez l'homme qui a une légère hypertrophie de la prostate, on peut observer des rétentions partielles ou même totales (VAN DUZEN (25), LEGLER (52)).

E.- Action sur la glycémie.

Chez le rat et la souris des injections de 0,1, 0,5 et 1 mg / Kg de naphtazoline provoquent systématiquement une augmentation de la glycémie ; celle-ci est encore élevée cinq heures après l'injection alors qu'avec l'adrénaline au bout de ce temps elle a repris son taux normal.

F. Action simultanée de la Privine sur la transmission adrénergique et cholinergique.

Nous avons déjà noté les nombreuses actions adrénergiques de la naphtazoline. Nous avons aussi vu que si la rétraction de la membrane nictitante était partiellement inhibée par l'atropine, elle l'était aussi partiellement par l'éthylyohimbine. Cette rétraction semble donc se produire lors d'impulsions et cholinergiques et adrénergiques.

Chez ces mêmes chats (YONKMANN (97)) la Privine produit également une sécrétion salivaire à partir d'une dose intra-veineuse de 1 mg; cette sécrétion est arrêtée par l'atropine mais pas par l'éthylyohimbine. Nous pouvons facilement conclure qu'à forte dose la Privine provoque des réactions aussi bien d'origine cholinergique qu'adrénergique.

V. Conclusion à l'étude pharmacodynamique.

L'étude pharmacodynamique montre que la naphtazoline occupe une place particulière parmi les sympathomimétiques (INNES (43)).

Si elle en possède certains caractères, notamment celui de produire une vaso-constriction, elle s'en différencie par les territoires atteints.

En effet cette vaso-constriction est généralisée et s'observe en particulier au niveau des artères rénales, mésentériques, fémorales, coronaires, au niveau desmuqueuses nasales, oculaires. Cette vaso constriction durable est responsable, en grande partie, de l'élévation tensionnelle. Elle est certainement due à une action qualitative différente de celle de l'adrénaline sur les organes récepteurs du système circulatoire périphérique comme le montre l'action de la Yohimbine et de la cocaïne.

Ces dernières propriétés rapprochent la naphtazoline de l'éphédrine, autre sympathomimétique imparfait ; ce lien pharmacologique conduit également à une parenté d'ordre toxicologique entre ces deux produits.

De nombreuses autres propriétés sympathomimétiques ont encore été mises en évidence : dilatation pupillaire, rétraction de la membrane nictitante, inhibition de l'automatisme intestinal, hyperglycémie, mais celles-ci ne font qu'accentuer le caractère particulier de la naphtazoline lorsque l'on constate par ailleurs en plus son pouvoir cholinergique.

L'administration de naphtazoline peut ainsi avoir de graves conséquences sur l'organisme. Nous avons pu constater en effet que l'hypertension durable et l'augmentation prolongée de la résistance périphérique n'étaient pas compensées par une augmentation du flux coronarien, de la fréquence cardiaque ou d'une augmentationde l'amplitude des contractions. Bien plus il s'ajoute fréquemment encore des troubles respiratoires d'origine centrale.

Chapitre 2 - Toxicologie.

Expérimentation de la toxicité de la naphtazoline sur l'animal

Si les expériences menées chez les animaux vont montrer que l'intoxication aiguë par la naphtazoline ressemble à celle provoquée par l'adrénaline, il n'en sera pas de même chez l'homme où la symptomatologie de type sédative s'oppose à l'excitation centrale rencontrée avec l'adrénaline.

I.- Action générale et dose minima mortelle

DI LOLLO (53) en recherchant la dose minima mortelle sur la souris (Mus musculus) a rencontré le tableau d'intoxication suivant : il observe un notable état d'excitation de l'animal qui présente un hérissement du poil, de l'exophtalmie, une excitation psychique, des tremblements et des convulsions suivies par de véritables secousses tonico-cloniques, de dyspnée et de polypnée.

Si la dose est suffisante pour provoquer la mort on voit l'animal tomber sur la flanc et mourir dans le coma avec une respiration toujours plus superficielle ; sinon, dans un temps plus ou moins court, tous les troubles regressent et les animaux récupèrent parfaitement.

MARTINS et WALTON, cités par WARING (91) révèlent que des injections de naphtazoline intra-veineuses chez quatre rats et trois chiens produisent une hyperpnée, une hyper-réflectivité, des convulsions et des spasmes importants des muscles et que les doses fatales rappellent la mort aiguë par l'adrénaline.

Le tableau d'intoxication ressemble donc à une excitation sympathique aiguë, les symptômes sont identiques à ceux provoqués par l'adrénaline mais d'une façon plus intense.

A l'examen anatomique on trouve des lésions parenchymateuses hépatiques et rénales mais plus rarement un oedème pulmonaire comme pour l'adrénaline.

Les résultats concordant obtenus par différents auteurs (MEIER et MULLER (65)) nous permettent de dresser le tableau suivant.

Doses léthales en mg / Kg de poids. Tableau 4.

Animaux	Mode d'administration			
	I.V.	Intra-péritonéale	Sous-cutanée	Buccale
Lapin	4	---	4	50
Rat	---	50	200	---
Souris	---	---	190	---

II.- Action de la vitamine C.

TERRACOL (87) pour sa part montre que l'administration d'une dose unique de naphtazoline provoque chez l'animal une hypertension immédiate et importante, entrainant pour certaines concentrations la mort par insuffisance ventriculaire droite. L'adjonction de vitamine C au soluté de naphtazoline injecté modifie considérablement les courbes de mortalité.

La suppression de la potentialisation génératrice d'ischémie plus ou moins prolongée apparait comme le phénomène essentiel apporté par la vitamine C lors d'injections successives.

III.- Absorption du toxique par les muqueuses.

A.- Absorption par la muqueuse nasale.

Les doses nasales en clinique sont les suivantes :
2 gouttes d'une solution à 1 p. 1000 dans chaque narine ou grossièrement 200 µg en tout, ce qui représente une moyenne de 3 µg/Kg chez l'adulte. Des expériences effectuées sur des chiens à qui l'on instille des doses de 3,4 à 200 µg (CRAVER (23)) montrent que la Privine peut traverser la muqueuse nasale en quantité suffisante pour provoquer des modifications systémiques modérées en touchant la tension artérielle et la respiration.

Chez le chien, LEGIER (51) a mis en évidence une élévation de la tension artérielle même avec une vasoconstriction nasale modérée. D'autre part, il note que la tension artérielle et la vasoconstriction nasale sont potentialisées par des administrations de cocaïne.

B.- Toxicité locale sur la muqueuse n sale.

L'abus des instillations nasales de naphtazoline conduit à une véritable "vasomotor rhinitis médicamentosa" dont l'étude histologique a été faite sur le lapin par RYAN (80) qui leur administra des gouttes quatre fois par jour pendant des semaines.

Après huit jours d'utilisation apparurent des signes de destruction ciliaire. Après quarante jours l'auteur nota des signes de constriction et même une sclérose de certains vaisseaux. Il existe un nombre considérable de cellules inflammatoires dès le début et qui ont tendance à disparaitre plus tard vers le cinquantième jour.

Les cellules épithéliales sont endommagées dès la première semaine et au dix- septième jour présentent un oedème et elles sont alors remplies de mucus. Pendant la troisième semaine il y a une dégénérescence et une augmentation de l'oedème. Pendant la cinquième semaine la couche de cellules épithéliales est désorganisée. Au soixantième jour il y a un changement complet de la colonne épithéliale ciliée.

Plus tard la couche sous épithéliale devient plus épaisse et plus dense que normalement et présente une fibrose. L'oedème s'étend à cette couche à la cinquième semaine environ. Il n'y a aucun retour à un état normal par la suite.

C. Absorption par la muqueuse gastrique.

Des doses respectives de 0,55 et 3,9 mg de naphtazoline injectées chez le chien dans la lumière gastrique (CRAVER (23)) ne provoquent pas de modifications systémiques sauf pour le chien qui reçoit la plus forte dose ; ce chien présente des irrégularités respiratoires.

D.- Absorption par la muqueuse rectale.

Des doses de 1 à 8 mg ne provoquent aucune modification dela tension artérielle ni de la respiration chez les chiens de CRAVER (23), MEIER et MULLER (65) signalent également l'impossibilité d'élever la tension artérielle par voie rectale. Mais il est intéressant de noter que 0,6 mg de Privine provoque par voie rectale une rétraction de la membrane nictitante du chat (YONKMANN (97)).

E.- Absorption par l'iléon.

Ici l'absorption est nette, des quantités variant de 200 à 375 µg administrées à des chiens montrent des variations tensionnelles et une irrégularité respiratoire.

F.- Conclusion.

L'absorption par voie nasale est assez importante mais d'un autre côté nous avons pu remarquer que la naphtazoline était nettement moins active par voie gastrique et par voie rectale ; mais si dans le dernier cas, des doses importantes n'ont provoqué aucune modification tensionnelle il n'en est pas moins vrai que l'absorption existe même à faible dose. Il se pourrait qu'il y ait une destruction enzymatique de la naphtazoline dans l'estomac et dans le rectum.

IV.- Rôle du foie dans l'intoxication.

A.- Intoxication chronique.

Au cours d'une intoxication chronique des lésions dégénératives d'hépatite sont observées comme dans toute intoxication médicamenteuse. La vitamine C, ajoutée à la solution de naphtazoline, empêche l'apparition de ces lésions (TERRACOL (87)).

B.- Hépatectomie partielle.

L'hépatectomie partielle chez le rat blanc diminue considérablement sa résistance à la naphtazoline lorsque celle-ci est injectée par voie sous-cutanée à la dose de 250 mg / Kg. 72,8 % des hépatectomisés meurent alors que l'issue fatale n'est observée que chez 3,2 % des témoins. Le foie possède donc un rôle protecteur à l'encontre de la naphtazoline (DUGAL (24)).

Dans ces expériences il est également établi que la cataracte est beaucoup plus fréquente chez les hépatectomisés après injection de Privine.

V.- Effet de la température sur la toxicité.

La température environnante ne semble avoir qu'un faible effet sur la toxicité de la Privine dont la DL 50 par voie sous-cutanée diminue légèrement chez des souris lorsque l'ambiance varie de 26° à 32° (WARREN et WERNER (92)).

VI.- Action de la naphtazoline sur les convulsions induites par la cocaïne chez le cochon d'Inde.

Il doit exister une synergie entre la Privine et la cocaïne car la mortalité est plus forte de 40 % que celle observée avec la cocaïne seule lorsque l'on ajoute à ce produit de la Privine à une concentration de 1 pour 10000 à 1 pour 1000. Ceci contrairement à l'adrénaline qui

protège les animaux à une concentration plus flaible que 1 pour 5000. La DL 50 pour la Privine est ici comprise entre 4 et 10 mg et les animaux meurent en O.A.P. (B.N. CRAVERS (22)).

VII.- Conclusion.

La mort par intoxication chez l'animal ressemble à celle observée avec l'adrénaline, il s'agit d'un tableau d'excitation sympathique. Les courbes de mortalité sont nettement abaissées lorsque l'on ajoute de la vitamine C au soluté de naphtazoline. Les lésions d'hépatite ne sont alors plus observées au niveau du foie qui semble jouer un rôle important dans la résistance à l'intoxication.

La voie de pénétration la plus facile est la muqueuse nasale, car des troubles systémiques peuvent être observés même en l'absence de réaction vaso-constrictive locale. Mais il ne faut pas oublier que la naphtazoline est toxique quelle que soit la voie de pénétration dans l'organisme.

T R O I S I E M E P A R T I E

L'INTOXICATION ACCIDENTELLE PAR LA NAPHTAZOLINE

Chapitre Ier

Importance des intoxications accidentelles d'origine médicamenteuse.

I.- Fréquence des intoxications médicamenteuses.

Dans de nombreux pays, ainsi qu'en témoignent les publications médicales, l'importance des intoxications croit très notablement depuis quelques années. Il faut noter l'importance numérique d'abord, comme en attestent diverses études statistiques, mais aussi l'importance clinique, par suite des problèmes que les intoxications posent aux cliniciens, appelés à en traiter les victimes.

Du point de vue statistique, on ne dispose pas de relevé de morbidité réelle puisque l'empoisonnement n'est pas sujet à déclaration obligatoire, aussi est-il impossible d'évaluer la fréquence totale des accidents toxiques. Mais il est certain qu'il existe une disproportion entre la mortalité et le nombre des intoxications. Les rapporteurs de l'O.M.S. estiment que si pour tous les autres types d'accidents, le nombre des accidents non mortels est de 100 à 200 fois plus élevé que celui des accidents fatals, pour les intoxications on est certainement encore au-dessous de la vérité en doublant ce chiffre.

Pour 1960 les rapports de 213 centres de contrôle des toxiques signalent 25 956 cas d'intoxication dont 48 % sont provoqués par des médicaments. En effet, depuis 1948, on ne fait qu'assister à une augmentation des intoxications médicamenteuses et ceci va de pair avec l'augmentation de la prescription des médicaments. Les intoxications par les médicaments et par les produits d'usage domestique s'équilibrent donc avec une prédominance légère de l'une ou l'autre catégorie selon les auteurs. Parmi les médicaments, ceux à

usage interne, semblent plus souvent en cause, mais ce qui est notable c'est que parmi les médicaments à usage externe les gouttes nasales tiennent une grande part de responsabilité dans les intoxications ARTHUIS (1).

II.- Cadre nosologique.

Les intoxications sont surtout du domaine de la pédiatrie. En 1961 JACOBZINER (45) signale une proportion de 70 % d'enfants sur 38 883 cas et 41,7 % sont des enfants âgés de 1 à 4 ans, représentant 60 % de l'ensemble des intoxications de l'enfant.

Tous les auteurs sont d'accord pour relever la nette prédominance des accidents toxiques chez les enfants d'âge pré scolaire (pour TALLQUIST (86) 85 %). Ce maximum de fréquence, qui est double, parfois le triple du chiffre du groupe des enfants de 5 à 15 ans, a été également constaté par l'O.M.S.

Si chez les enfants on assiste à une baisse générale de la mortalité (CARRON et FRANCOIS (14)) il y a par contre une nette augmentation de la mortalité par intoxication, allant de pair avec l'augmentation du nombre absolu de cas d'intoxication ; ce taux de mortalité varie de 4 à 8 % selon les auteurs. Ce fait a amené JACOBZINER (44) à écrire que pour la ville de New-York, plus d'enfants de moins de 6 ans sont morts en 1955 d'intoxication accidentelle que de l'ensemble des maladies infectieuses.

Cette augmentation générale et importante des intoxications aiguës chez les enfants est rendue possible pour deux raisons : l'augmentation de la population infantile d'une part, la grande diffusion des produits chimiques et médicamenteux d'autre part (LANZA (50)). En effet le nombre total des intoxications mortelles chez les enfants de 0 à 14 ans progresse parallèlement au taux de consommation des produits pharmaceutiques et ménagers et cette mortalité est la plus élevée à 1 et 2 ans (BERNHEIM (6), LAJOUANINE (49)).

III.- Définition des intoxications accidentelles.-

Il est bien établi que les empoisonnements accidentels viennent largement en tête. (MELLINS (66)) 964 cas sur 1033 cas d'intoxication). Ils représentent une part importante dans la mortalité chez les enfants, un tiers des accidents mortels avant trois ans par exemple. En Grande Bretagne sur 14 000 décès accidentels survenant chaque année chez les enfants de 1 à 14 ans, 1500 sont dus à l'ingestion accidentelle de poisons de diverses natures. Ce chiffre est 4 fois plus fort aux Etats-Unis.

Mais le cadre de l'intoxication accidentelle est plus ou moins étendu selon les auteurs. Si certains se limitent à la notion de l'intervention active de l'enfant pour parler d'accident il nous semble plus logique d'élargir ce cadre. Est accident par définition tout évènement non attendu et non voulu. En ce qui concerne l'intoxication accidentelle médicamenteuse nous ajouterons donc à la rubrique des accidents typiques de l'enfance les accidents dus à une erreur d'administration du médicament ; ces erreurs d'administration peuvent relever de plusieurs risques : l'hyperergie d'une part, les erreurs de dosage ou de prescription d'autre part, ou encore de préparation (DE LUCA (54), GROSSER (32)).

Chapitre 2 Les intoxications par la Naphtazoline.

I.- Cadre médico-légal.

Le caractère toxique de la naphtazoline étant peu connu, il n'est pas étonnant qu'on relève dans la littérature ni empoisonnement criminel ni suicide. Les intoxications par la naphtazoline sont essentiellement des intoxications accidentelles. Ce sont alors des intoxications aigües que l'on rencontre avant tout chez l'enfant et le nourisson : les intoxications chroniques entrent dans le cadre particulier de la toxicomanie, elles sont presqu'exclusivement le fait de l'adulte.

II.- Voies de pénétration du toxique.

L'expérimentation chez l'animal montre que la naphtazoline est toxique pour l'organisme quelle que soit la voie de pénétration. Pratiquement, en ce qui concerne l'homme, la voie de pénétration, en dehors de l'expérimentation, se limite aux muqueuses. Deux conditions opposées donnent lieu à des intoxications par cette voie.

En effet il s'agit d'une part d'un médicament à usage externe dont l'application se fait au niveau des muqueuses nasales et oculaires. Le caractère local peut être dépassé et l'absorption par la muqueuse nasale peut entrainer le toxique dans la circulation générale. D'autre part ce médicament, comme tout autre produit, est exposé à des introductions accidentelles dans l'organisme par voie digestive. Les muqueuses digestives, gastrique , iléale, rectale, ayant la possibilité d'absorber la naphtazoline, celle-ci peut ainsi également être déversée dans la circulation générale.

III.- Les manifestations de l'intoxication par la naphtazoline.

Les accidents dus à la naphtazoline sont essentiellement des accidents toxiques, c'est-à-dire des accidents dont les manifestations sont liées directement aux propriétés mêmes du toxique. En effet les accidents allergiques tels que l'hypersensibilité et l'idiosyncrasie ne trouvent qu'une place secondaire dans ce cadre.

Les accidents toxiques sont la conséquence d'un surdosage ; mais si en général ils surviennent pour une dose donnée et sont d'autant plus graves que la dose est plus forte, il existe des réserves pour certains toxiques dont fait partie la naphtazoline. En effet, en plus des manifestations toxiques apparaissant à la suite d'un surdosage, nous rencontrons ici des accidents semblables et de gravité égale avec des doses minimes. Il existe une hypersusceptibilité à la naphtazoline. Cette hypersusceptibilité se rencontre chez l'enfant et chez le nourisson.

Dans le cadre de la toxicité de la naphtazoline nous devons également citer l'accoutumance au produit. Il ne semble pas qu'il existe une tolérance naturelle mais l'accoutumance progressivement acquise apparait fréquemment et se fait dans un cadre particulier lors de l'usage de la Privine pour des affections des voies respiratoires supérieures. Cette accoutumance mène à la Privinomanie.

IV.- Modes d'intoxication accidentelle.

A.- Intoxication par la voie normale d'utilisation de la naphtazoline.

Lors de la thérapeutique des affections nasales la naphtazoline peut provoquer un syndrome d'intoxication si le sujet est hypergique au produit, ou si l'on pratique un surdosage involontaire par une administration intempestive. Cette administration intempestive peut même être pratiquée par l'enfant lui-même. Dans les deux cas il s'agit d'une intoxication médicamenteuse accidentelle.

B.- Intoxication par voie anormale.

Deux possibilités sont rencontrées. D'une part la malade a pris par erreur le contenu d'un flacon de la substance en cause : il s'agit ici de l'enfant qui ingère la naphtazoline lors d'un moment d'inattention des parents. Nous sommes alors en présence d'un empoisonnement accidentel par ingestion. D'autre part la naphtazoline peut être introduite par erreur dans une préparation en l'occurence dans des suppositoires comme cela a eu lieu dans notre cas personnel. Il s'agit alors d'un empoisonnement accidentel par erreur de préparation.

C.- Plan d'étude.

Les caractères particuliers de la drogue font qu'il nous semble plus logique d'opposer les intoxications par voie normale d'utilisation du produit des intoxications par voie anormale, plutôt que de séparer les intoxications accidentelles typiques de l'enfant, c'est-à-dire par ingestion, en particulier, des autres types d'intoxications accidentelles.

Nous étudierons donc dans un premier chapitre les intoxications médicamenteuses accidentelles par surdosage d'une part, par hypersusceptibilité d'autre part. Dans un deuxième chapitre nous verrons les intoxications accidentelles typiques de l'enfant, par ingestion du produit, et surtout l'empoisonnement accidentel par erreur de préparation. Dans un troisième chapitre nous étudierons le tableau clinique commun et les caractéristiques de l'intoxication. En fin dans un dernier chapitre nous analyserons les intoxications de type allergique ainsi que l'accoutumance au produit.

Chapitre 3

Les intoxications médicamenteuses accidentelles.

Ce sont ces intoxications qui sont les plus fréquentes puisqu'elles représentent 74 % des cas que nous avons étudiés. En effet dans la littérature nous avons relevé 31 cas d'intoxications médicamenteuses aiguës représentant 20 cas dus à un surdosage chez l'enfant, 2 cas dus à un surdosage chez l'adulte et 9 cas d'hypersusceptibilité chez l'enfant.

I.- Les intoxications aiguës par surdosage.

A.- Conditions du surdosage.

1 Propriétés et usage abusif du produit.

La vaso-constriction rapide et durable obtenue grâce à la naphtazoline est un facteur essentiel dans la génèse du surdosage. On sait à quel point une congestion nasale peut mettre un individu mal à l'aise. Il est donc compréhensible que celui-ci cherche à tout prix de lever cette gêne. Le malade à ce moment là s'inquiète peu des dangers que l'usage de tel ou tel médicament peut comporter ; et encore souvent ignore-t-il l'existence même du danger ; ce qui importe c'est que sa respiration soit à nouveau libre.

Dès son introduction sur le marché la naphtazoline est devenue un des vaso-constricteurs nasaux les plus largement utilisés. Après quelques années les médecins ont constaté que l'usage personnel de ce produit était excessif et en pleine croissance ; cet usage conduisant à des surdosages soit par instillations de fortes doses soit par répétition des doses à intervalles trop courts. Ces deux facteurs se trouvent presque toujours associés.

Si ce surdosage conduit rarement à un syndrome d'intoxication chez l'adulte, il n'en est pas de même pour l'enfant.

Or, en pratique pédriatique l'usage des décongestionnants des muqueuses nasales est intensif, qu'ils soient prescrits par le médecin, délivrés par le pharmacien sans ordonnance médicale, ou donnés spontanément par les parents à l'occasion d'affections sérieuses ou même très souvent lorsque l'enfant présente un simple enchifrénement, une petite rhinite, ou quelques éternuements. Ainsi sur les 29 cas d'intoxication médicamenteuse chez les enfants, 17 ont eu lieu lors d'une administration libre du produit. tableau 5.

2 Ignorance du danger et manque de précaution.

Les parents ont souvent apprécié pour eux-mêmes les bienfaits de la médication ; il est donc logique qu'ils désirent également soulager rapidement leurs enfants. Ils administrent alors les solutions nasales sans prendre de précautions car leur esprit n'est nullement averti du danger pour différentes raisons.

Il s'agit d'abord d'un médicament à usage externe et une constatation s'impose d'emblée : ces produits, si largement utilisés sous forme de gouttes ou de nébulisations nasales, paraissent tellement anodins, d'usage si banal, qu'ils ne sont pratiquement jamais considérés comme des "médicaments" par les parents. Souvent une anamnèse très détaillée et insistante révèle cette thérapeutique, bien après que les parents aient complaisamment cité sirops, injections et suppositoires.

Leur suspicion est encore plus atténuée du fait qu'ils peuvent se procurer assez facilement ce médicament. Enfin, même s'il est prescrit par le médecin, celui-ci ignore parfois la toxicité de la naphtazoline et ne peut donc pas mettre les parents en garde. Ceci est d'autant plus vrai que de nombreuses gouttes nasales aux antibiotiques contiennent du nitrate de naphtazoline; ainsi celui-ci a tendance à passer pour un composé secondaire et est même parfois ignoré. Sur les 31 cas d'intoxications médicamenteuses nous avons retrouvé 16 fois un produit composé. Tableau 5.

L'ignorance fréquente du médecin est prouvée par le fait que sur les 20 cas de surdosage chez l'enfant, 4 ont été rencontrés chez des enfants de médecins, c'est-à-dire 20 % des cas. Tableau 5. Il faut aussi dire que peu de drogues sont autant répandues que les vaso-constricteurs nasaux.

3.-Présentation du produit et mode d'administration.

Trois conditions matérielles s'ajoutent encore aux facteurs précédents. Lorsque l'administration se fait à des nourissons ceux-ci se débattent et rendent, le plus souvent, la numération des gouttes fort aléatoire. D'autre part de plus grandes quantités de produits sont administrées lorsque l'enfant est couché, cas habituel des nourissons, 3 cas sur 20. Tableau 5.

Ce surdosage sera encore plus facile si l'on pratique une pulvérisation à partir d'un flacon en plastique. Il est en effet facile de constater comment une seule pression de cet atomiseur, qu'il soit manoeuvré en position horizontale ou verticale, peut distribuer environ un centimètre cube de solution et même plus. Or, un centimètre cube d'une solution aqueuse représente 20 gouttes alors que la dose thérapeutique est de 2 à 3 gouttes par narine. Or, dans 7 cas sur 20 nous sommes en présence d'une nébulisation du produit, le surdosage n'a donc rien d'étonnant. Tableau 5 (MALCHAIR (58).

4.- Posologie.

La posologie préconisée chez l'enfant est elle-même sujette à de nombreuses critiques. Dans le "New and non official Remedies" la dose thérapeutique de la naphtazoline est la suivante : 2 à 6 gouttes de la solution à 0,1 % toutes les 4 à 6 heures chez l'adulte et 2 à 6 gouttes de la solution à 0,05 % toutes les 4 à 6 heures chez l'enfant. Si nous rapportons ces doses au kg de poids corporel cela correspond selon BONIVER (7) à une dose simplifiée d'environ 1,5 µg à 4,3 µg / Kg pour l'adulte et au contraire d'environ 5 à 15 µg / Kg chez l'enfant de 1 an. Il faut souligner cette

notable différence du dosage corrigé, rapporté à l'unité de poids, entre l'adulte et l'enfant. Cette différence, ajoutée à la possibilité d'une hypersusceptibilité au médicament, explique la facilité avec laquelle une intoxication aiguë peut apparaitre.

5. Concentration incorrecte.

Les mêmes facteurs entrainant le manque de précaution décrit plus haut conduisent également à utiliser des composés dont la concentration en naphtazoline est ignorée souvent parce qu'elle n'est pas inscrite sur la préparation. Mais l'utilisation chez l'enfant d'une solution pour adulte alors que la concentration est apparente se rencontre dans la plupart des cas. Si nous regardons le tableau 5, sur les 20 cas de surdosage chez l'enfant, 5 fois la concentration en naphtazoline du produit est inconnue et 15 fois il s'agit d'une solution pour adulte. En somme, aucune fois la solution pédiatrique n'a été employée.

6. Résorption par les muqueuses.

Le plus souvent l'administration d'un agent thérapeutique est indiqué à priori. On sait que l'absorption est maximale par les muqueuses enflammées. Ce facteur est encore aggravé lorsqu'on pratique une nébulisation qui donne une résorption maximale par l'étalement diffus au niveau de toutes les cavités intra-nasales, tandis que les gouttes s'écoulent habituellement vers le cavum et sont dégluties ou inhalées.

En résumé tous ces facteurs s'intriquent le plus souvent et il est facile de comprendre que ce surdosage involontaire survient d'autant plus facilement qu'en raison de l'existence d'une hypersusceptibilité, peu de gouttes sont en jeu. Du fait du danger possible par surdosage de la naphtazoline on n'en trouve trace pratiquement dans aucun traité de Parmacologie, sauf selon TOLENTINO (89) dans le traité de Drill de 1958.

Tableau 5 - Condition de l'intoxication.

	Intoxication par surdosage.		Intoxication par hypersusceptibilité	Total	
	ENFANTS	ADULTES	ENFANTS	Absolu	%
Nombre de cas	20	2	9	31	
Administration sans prescription	13	2	4	19	61
Utilisation d'une solution pour adulte	15	2	2	19	61
Répétition des doses à intervalle court	5	--	--	5	
Solution à une concentration inconnue	5	--	1	6	
Dose totale inconnue	6	--	--	6	
Concentration correcte	0	2	6	8	
Nébulisation	7	--	--	7	
Position couchée	3	--	1	4	
Gouttes nasales composées	12	--	4	16	51
Père médecin	4	--	--	4	
Mère infirmière ou infirmières intoxiquées	1	2	--	3	
Enfants moins de 1 an	12	-	4	16	51
Enfants moins de 20 mois.	16	--	5	21	67

7.- Ages et doses.

Comme nous l'avons déjà dit sur les 22 cas de surdosage rencontrés, 20 ont eu lieu chez des enfants. 12 enfants ont moins d'un an et 16 moins de 20 mois. Il y a donc une nette prédominance dans les premiers mois de la vie - Tableau 5 et 7.

Les doses totales absorbées par les enfants, doses qui ont pu être vérifiées, s'étalent entre 25 µg et 111 µg / Kg. Ces doses représentent 6 à 30 fois la dose thérapeutique de l'adulte et 2 à 8 fois celle de l'enfant.

Les deux cas d'intoxication aiguë par surdosage chez l'adulte relèvent de deux infirmières qui avaient instillé, en une fois, la valeur de deux compte-gouttes de Privine dans leurs narines. Tableau 6 (Obs. 7 et 8 OWENS (75)).

OBSERVATION	Sexe	Age	Poids	Dose totale	Concen-tration	Dose / Kg
7	féminin	23 ans	70 kg	4cc=4000 µg	0,1 %	57
8	féminin	22 ans	58 kg	4cc=4000 µg	0,1 %	68

Tableau 6 - Intoxication aiguë chez l'adulte.

OBS.	Sexe	Age	Poids en Kg	Dose totale absorbée en 1 fois	Concentration	Doses en µg / Kg
26	Masculin 6 cas	21 jours	3	inconnue	inconnue	--
17	"	8 mois	8,7	inconnue	0,1 %	--
14	"	11,5 mois	9,2	VI gttes=300 µg	0,1 %	32
22	"	12 mois	10	inconnue	0,05% à 0,1 %	--
9	"	13 mois	10	VIII gttes=400µg	0,1 %	40
24	"	7 ans	--	inconnue	0,12 %	--
13	Féminin 14 cas	11 jours	3,350	VI gttes=300 µg	0,1 %	89
15	"	20 jours	2,850	IV gttes=200 µg	0,1 %	70
16	"	1 mois	3,200	VI gttes=300 µg	0,1 %	93
12	"	1,5 mois	prématuré 7m - 2,7	VI gttes=300 µg	0,1 %	111
5	"	3 mois	6	VIII gttes	inconnue	33
23	"	3,5 mois	--	inconnue	0,05 à 0,1 %	--
18	"	7 mois	--	quelques gttes	0,1 %	--
21	"	8 mois	--	inconnue	0,05 à 0,1 %	--
27	"	18 mois	--	inconnue	0,1 %	--
10	"	18 mois	--	III - IV gttes	inconnue	--
28	"	20 mois	--	inconnue	inconnue	--
19	"	5 ans	--	1 instillation quelques gttes	0,1 %	--
1	"	7 ans	21	X gttes=500 µg	0,1 %	25
30	"	7 ans	--	1 pulvérisation par O.R.L.	inconnue	--

Tableau 7 : Répartition des cas selon l'âge, le sexe, le poids et la dose corrigée par rapport au poids.
Intoxication par surdosage chez l'enfant.

II. Intoxication aiguë en raison d'une hypersusceptibilité à la naphtazoline.

A.- Définition.

On parle d'hypersusceptibilité à la naphtazoline lorsqu'il apparait, après une posologie correcte, un syndrome d'intoxication dont les signes sont rigoureusement superposables à ceux rencontrés lors d'unsurdosage.

Cette hypersusceptibilité se rencontre chez l'enfant et surtout chez le nourisson. Les manifestations toxiques apparaissent après une instillation d'une dose correcte, c'est-à-dire 1 à 2 gouttes en moyenne, d'une solution pédiatrique dans chaque narine.

Mais le plus souvent il est bien difficile de délimiter hypersusceptibilité et surdosage. Nous avons déjà vu en effet combien la posologie dite correcte pouvait prêter à discussion. Or, si en général la tolérance aux médicaments est chez l'enfant, proportionnellement au poids, plus grande que celle de l'adulte, il suffit de rappeler pour cela l'exemple des sulfamides et des antibiotiques, pour certains produits, spécialement pour ceux qui agissent sur le système nerveux central, cette plus grande tolérance n'existe pas. Et ceci est vrai pour la naphtazoline comme le démontre le plus grand nombre d'intoxications par ce produit décrit chez l'enfant.

Nous devons cependant admettre l'existance de l'hypersusceptibilité. Certains cas, il faut bien le dire, sont vraiment manifestes à ce sujet, entre autres, l'observation 2 de WARING (91). L'existence d'une hypersusceptibilité, ainsi définie, chez deux frères (observation 3 et 4 : GREENBLATT (31)) ne fait que renforcer cette opinion.

B.- Cause.

Cette hypersusceptibilité est vraisemblablement liée chez le nourisson à ses conditions anatomo-pathologiques particulières. Nous avons vu dans le chapitre de l'expérimentation animale le rôle hautement protecteur du foie. On sait qu'il existe chez le nourisson une immaturité de cet organe ; cette immaturité est encore plus manifeste lorsqu'il s'agit d'un prématuré.

SEGNANI (82) a effectué l'expérimentation clinique suivante afin de mettre en évidence la situation du nourisson. Il observe deux groupes d'enfants : le premier est composé de 10 enfants âgés de 2 à 7 ans, le deuxième groupe, 10 nourissons âgés de moins d'un an, dont quatre ont entre 3 et 6 mois. Après la troisième ou quatrième instillation de la préparation pédiatrique effectuée toutes les 4 à 6 heures, il n'observe rien dans le premier groupe, tandis que dans le second tous présentent une agitation, une pâleur, une dyspnée, une anorexie, et par la suite une somnolence. Il existe une discrète tachycardie et une modeste hypotonie. Il note une disparition rapide de ces manifestations après arrêt du traitement.

C.- Age des intoxiqués.

Si nous considérons l'âge de ces malades nous constatons que sur les 9 cas, 5 seulement ont moins de 20 mois et 4 ont cinq ans et plus (tableau 8). Ceci n'est pas en contradiction avec le fait que nous considérons que l'hypersusceptibilité est surtout le propre du nourisson. Il faut en effet se reporter au tableau 7 des intoxications par surdosage où 16 enfants sur 20 ont moins de 20 mois. Il est en effet fort probable que certains de ces enfants, surtout ceux à la limite définie du surdosage, sont également hypersusceptibles au produit et auraient peut-être également présenté un tableau d'intoxication avec une dose minimale.

D.- Classification.

En fait pour résoudre notre problème de classification, nous avons pris les critères suivants : nous avons considéré comme dues à une hypersusceptibilité pure les intoxications apparaissant à la suite de l'usage du produit à une dose correcte, c'est-à-dire généralement préconisée, avec les réserves que cette dose est souvent en elle-même déjà trop forte. Cette dose se référant à la solution pédiatrique à 0,05 %. Mais si l'administration unique a été manifestement minime, 1 goutte par narine, même s'il s'agissait de la solution à 0,1 %, la dose totale étant inférieure à 15 µg / Kg, nous avons inclu ces cas dans le cadre de l'hypersusceptibilité.

Tous les autres cas, dès qu'il se posait une inconnue, ont été versés dans le cadre du surdosage. Dans ces conditions il est possible que des cas d'hypersusceptibilité se retrouvent dans cette rubrique.

E.- Résumé.

En résumé, il ne s'agit donc pas de mettre d'hypersusceptibilité en doute, mais il ne s'agit pas non plus d'opposer et de séparer le surdosage et l'hypersusceptibilité. Ce sont deux ordres de faits essentiels qui, la plupart du temps, s'ajoutent et se complètent. L'hypersusceptibilité existe, nous la rencontrons également chez l'enfant âgé ; chez le nourisson elle est certainement le facteur le plus important dans l'accomplissement du surdosage.

Une remarque reste à faire, si tous ces accidents surviennent surtout dans les premiers mois de la vie, c'est que les parents sont plus enclins à soigner à tout prix les touts petits, soins qui ont, comme dans bien d'autres cas, des résultats opposés à ceux escomptés.

OBS.	Sexe	Age	Poids en Kg	Dose totale absorbée en 1 fois	Concentration	Doses en µg / Kg
4	masculin 4 cas	1,5 mois	--	III gttes / narine =VI gttes = 150 µg	0,05 %	
3	"	FRERES 2 mois	--	idem	0,05 %	
25	"	7 ans	--	Dosage correct	0,05 %	
31	"	14 ans	--	1 instillation	0,05 %	
2	Féminin 5 cas	3 mois	6 Kg	1 gtte / narine =50µg	0,05 %	8
29	"	7 mois	7	I gtte/narine=100µg	0,1 %	14
11	"	20 mois	--	48 h après Bacitracine	0,05 %	
6	"	5 ans	--	I gtte/narine = 100 µg maximum	inconnue	
20	"	5,5ans	--	I gtte/narine = 100 µg	0,1 %	

Tableau 8 - Intoxication aiguë par hypersusceptibilité.
Répartition selon le sexe, l'âge et la dose.

Chapitre 4.

Les empoisonnements par voie anormale.

I.- Les empoisonnements médicamenteux accidentels typiques de l'enfant par la naphtazoline.

Nous sommes en présence d'une absorption accidentelle du médicament laissé à la portée des petits enfants. Si dans ce cadre d'intoxication on rencontre un nombre important en valeur absolue de cas mortels, la majorité des intoxications sont cependant peu graves, et c'est le fait pour la naphtazoline.

A.- Répartition selon le sexe.

Toutes les statistiques reconnaissent la prédominance du garçon sur la fille, et le chiffre de 2 garçons pour une fille est une moyenne souvent rencontrée. Le garçon est en fait moins surveillé car il doit s'aguerrir, on laisse plus libre court à son esprit aventureux. Sur les 11 cas que nous rapportons il y a 9 garçons - tableau 9.

B.- Répartition selon l'âge.

Dans la statistique de JACOBZINER (45) 64 % de ce genre d'accidents arrivent chez les moins de 20 ans et 85 % des intoxications chez les moins de 16 ans ontlieu entre 1 et 4 ans. Le maximum se trouvant au courant de la 3ème année, puis vient la 2ème annéepuis la 4ème année. La période maximale couramment admise se situe autour de la 2ème année, ce qui correspond à nos cas - tableau 10 et 11. 9 enfants sur les 11 ont entre 1 an et 4 ans, dont 4 ont 2 ans (BERNHEIM (6), NEIMANN (72).

C.- Mode d'empoisonnement et âge.

1) Ingestion du produit.

a) enfant seul en cause.

Le flacon de naphtazoline contenant en moyenne 10 cc représente l'objet de choix livré à la satisfaction des enfants de 2 et 3 ans qui en sont au stade oral,

à l'étape de la main à la bouche. Ce stade oral qui explique le maximum de fréquence des empoisonnements accidentels est donc confirmé ici. Les 9 enfants qui ont entre 1 et 4 ans, se sont intoxiqués en ingérant la naphtazoline - Tableau 9.

b) Intervention d'un tiers.

Avant 1 an l'intoxication accidentelle est rare car le nourisson fait l'objet d'une très grande surveillance. Mais dans l'observation 35 le nourisson de 5 mois a été intoxiqué par sa petite soeur qui lui a administré, par voie orale, la naphtazoline au compte-gouttes, dans le cadre du jeu maternel.

2) Instillation.

Dans l'observation 36 il s'agit d'une fillette de 6 ans qui s'est intoxiquée en utilisant abusivement la naphtazoline par voie nasale, donc par voie normale ; une certaine quantité a aussi du être ingérée. Ce fait assez rare renforce la place particulière de la naphtazoline dans le cadre des intoxications.

D.- Causes favorisantes.

Il existe deux sortes d'enfants, les explorateurs et ceux qui ont une tendance orale. Les premiers sont capables de véritables acrobaties pour atteindre l'objet que l'on croyait inaccessible. A partir de 2 - 3 - 4 ansles enfants grimpent, mais dans la statistique de JACOBZINER (45) en 1966 dans 80 % des cas le produit était à portée de mains. D'un autre côté l'âge oral joue un rôle prépondérant, surtout que certains enfants ne dépassent pas ce stade.

Les erreurs du couple et de la mère en particulier entrent aussi en jeu. L'enfant est souvent laissé seul. Par ignorance, inconscience ou distraction, le produit est laissé à portée de mains. Les mêmes motivations qui ont conduit à l'intoxication par administration intempestive se retrouvent ici. La toxicité de la naphtazoline est ignorée, les gouttes nasales, médication externe banale paraissent inoffensives.

Sexe	OBS.	Age	Mode d'empoisonnement	Gravité	Père médecin
Masculin 9 cas	32	3 ans	Ingestion	--	
	33	14 mois	Ingestion	--	
	34	22 mois	Ingestion	+	+
	35	5 mois	Ingestion provoquée par un tiers	+	
	37	2,5 ans	Ingestion	+	+
	38	2 ans 1mois	Ingestion	+	
	39	2,5 ans	Ingestion	+	
	41	6 ans	Instillation+Ingestion	+	+
	42	28 mois	Ingestion	+	
Féminin 2 cas	36	3,5 ans	Ingestion	+	
	40	4 ans	Ingestion	+	+

Tableau 9 - Répartition des empoisonnements selon le sexe, l'âge, le mode la gravité, et la profession des parents.

	0 à 1 an	1 à 2 ans	2 à 3 ans	3 à 4 ans	4à 5 ans	5 à 6 ans
Garçons	1	2	4	1	--	1
Filles	--	--	--	2	--	--
Total	1	2	4	3	--	1

Tableau 10 - Répartition selon le sexe et la fréquence d'âge.

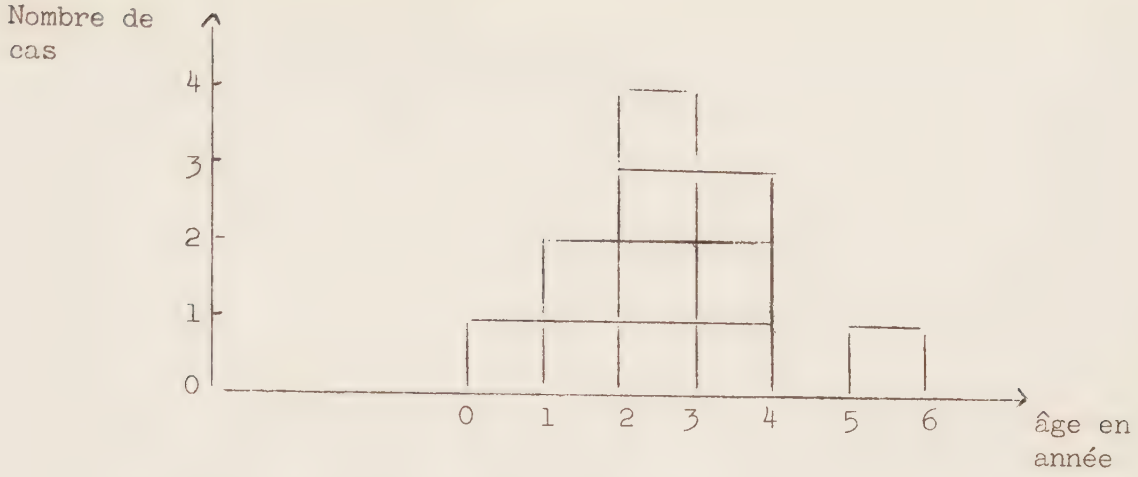


Tableau 11 - Maxima de fréquence selon l'âge.

Que l'enfant soit ou explorateur ou ait une tendance orale très nette cachant selon CRAIG (21) souvent un désordre psychologique profond, les conditions pour que survenienne une intoxication par la naphtazoline sont plus que remplies.

D'autres facteurs ne peuvent que se surajouter, le milieu social bas avec des conditions de logement laissant à désirer, le caractère même des parents, qu'ils soient trop sévères ou qu'ils portent peu d'intérêts à leurs enfants.

Mais ce qui est frappant ici c'est que le niveau social bas n'est pas de règle. Les intoxications chez les enfants de médecin et de dentiste sont fréquentes en raison des nombreux échantillons et ceci se vérifie pour la naphtazoline dans la proportion de 4 enfants sur les 11 cas, ce qui représente 36 % ces cas. Tableau 9.

E.- Doses - Gravité.

Les doses ingérées s'échelonnent de 172 µg / Kg à 750 µg / Kg, ce qui représente 11,5 à 50 fois la dose thérapeutique. Mais il ne faut pas oublier que selon l'expérimentation animale l'absorption gastrique est plus faible que celle de la muqueuse nasale. Tableau 12.

Malgré la gravité presque constante, 9 cas sur 11, aucun décès n'a eu lieu. Les propriétés particulières de la naphtazoline rendent compte de cette dissociation. Tableau 12.

OBS.	Quantité introduite en mg.	Dose moyenne en µg/Kg	Temps d'apparition des symptomes	Durée totale	Maximum	Gravité	Durée d'hospitalisation
32	7 ou 8cc à 0,05 % = 3,5 à 4 mg	285	immédiat	qq. heures	--	--	--
33	7cc à 0,1 % = 7,5 mg	750	immédiat	12 h	--	--	--
34	3 à 4cc à 0,1 % = 3 à 4 mg	307	30 minutes	16 h	3 h30	+	1 jour
35	< 5cc à 0,1 % = < 5 mg	714	immédiat	15 h	2 h	+	1 jour
36	< 5cc à 0,05 % = < 2,5 mg	172	30 minutes	10 h	1 h	+	--
37	Q. inconnue à 0,05 %	?	30 minutes	6 h	1 h	+	--
38	5cc = 5 mg	392	45 minutes	8 h	4 h 30	+	--
39	7,5cc à 0,05 % = 3,7 mg	267	immédiat	15-24 h	6 h	+	4 jours
40	Q. inconnue	?	?	24 h	--	+	--
41	Q. inconnue	?	?	16 h	2 h	+	--
42	8cc à 0,1 % = 8 mg	640	?	24 h	24 h	+	--

Tableau 12 - Empoisonnement accidentel. Répartition selon la dose, le temps d'apparition des symptômes, la durée totale, la gravité.

II.- Empoisonnement accidentel par erreur de préparation.

En général les accidents par erreur thérapeutique sont peu nombreux ; certaines statistiques signalent cependant les pourcentages de 28 % pour les intoxications accidentelles par erreur (administration de médicaments inadéquats, de substances toxiques à la place de médicaments, etc...). L'intoxication iatrogène est particulièrement grave, entraînant plus de décès. Il en est ainsi pour le cas que nous rapportons et qui représente la seule issue fatale rencontrée avec la naphtazoline.

A.- Observation 43. (CHAUMONT, WEIL, SCHREIBER) (98)

Le dimanche 14 décembre 1959, l'un de nous est appelé d'urgence par le Juge d'Instruction de S.... pour faire l'autopsie d'un enfant de 5 ans décédé à l'hôpital de F... dans des conditions suspectes.

D'après les déclarations faites par le père de l'enfant L.., celui-ci souffrait depuis quelques jours de trachéobronchite légère. Le samedi 13 décembre 1959 à 11 h le père l'emmène à la consultation du Dr C... Le praticien prescrit pour l'enfant des suppositoires de "Chloramphénicol composé". L'enfant mange et joue normalement dans l'après-midi. A 19 h 10 le père administre à l'enfant le premier suppositoire de "Chloramphénicol". Au bout de 5 minutes il constate que son fils devient pâle et a des sueurs froides. L'enfant indique qu'il a mal dans la poitrine. Il est pris de hoquets et de crises d'étouffement. Il a les yeux vitreux et les paupières mi-closes. Il vomit enfin à plusieurs reprises. La température rectale s'abaisse à 36° d'après le père.

L'enfant est transporté à l'hôpital de F... où il arrive vers 21 h. D'après le Dr. B... médecin-chef, il était à ce moment dans un coma complet avec aréflexie et mydriase bilatérale énorme. Il avait des crises subintrantes assez

courtes à type clonique de la face, des membres supérieurs et inférieurs et des pauses respiratoires prolongées ; Babinski transitoire.

Malgré les traitements qui lui furent prodigués (intubation, oxygénothérapie, cardiotoniques, etc.) l'enfant mourut vers 9 h du matin le dimanche 14 décembre 1959, soit 14 heures après l'administration du suppositoire.

B.- Autopsie.

L'autopsie de l'enfant L... a été pratiquée le 14 décembre 1959 à 16 h, soit 7 heures post mortem, à l'hôpital de F...

Le corps est celui d'un jeune enfant âgé de 4 ans et 9 mois mesurant 1 m 07 en très bon état de nutrition. Les phénomènes cadavériques sont marqués par une rigidité presque complète et des lividités violacées intenses aux parties déclives postérieures. Les ongles et les oreilles ont une coloration violacée. Oedème du scrotum.

Les pupilles sont en forte mydriase.

On remarque les traces récentes et caractéristiques laissées par les injections thérapeutiques aux deux coudes et aux régions pédieuses.

Il n'existe aucune autre trace suspecte à la surface du corps.

- Ouverture thoraco-abdominale.

On constate la présence d'un peu de liquide rose dans les cavités pleurales, le sac péricardique est ouvert. Il ne contient pas de liquide ; le coeur a un volume normal ; les cavités droites sont dilatées et contiennent des caillots post-mortem. Toutes les valvules sont normales. Le myocarde a un aspect normal.

Trachée : la muqueuse trachéale est congestionnée.

Poumon droit : augmenté de volume, le lobe supérieur parait extrêmement congestionné, emphysème des languettes et petites zones atélectasiques dans les bases.

Poumon gauche : offre le même aspect, mais la congestion est encore plus intense.

Le thymus est encore bien visible, la thyroïde est relativement petite. Les ganglions de la chaîne jugulaire sont assez volumineux. Leur consistance est normale.

Estomac vide. Foie : coloration légèrement pâle et jaunâtre. Rate subnormale. Rein droit : teinte lilas, aspect subnormal. Rein gauche idem. Surrénales normales.

- Ouverture du crâne.

Il n'y a pas de fracture du crâne, pas d'hémorragie méningée, par contre un oedème cérébral très marqué.

- Examens complémentaires.

Le cerveau a été prélevé en entier au cours de l'autopsie. Une moitié a été destinée à des recherches virologiques à l'Institut d'Hygiène et de Bactériologie de Strasbourg ; l'autre moitié a été remise à l'Institut d'Anatomie Pathologique de Strasbourg pour préparation histo-pathologique, de même que les prélèvements des principaux autres organes.

1) Résultats.

- Examens virologiques (Institut d'Hygiène et Bactériologie de Strasbourg. Pr. Agrégé MINCK).

"Inoculation par voie cérébrale aux souris : résultats négatifs. Inoculations par voie intrapéritonéale aux cobayes : 5 cobayes sur 6 meurent dans les 72 heures, en présentant des lésions congestives : les passages à partir de ces cobayes restent négatifs. Inoculations en culture de tissus résultats négatifs.

Nous n'avons pas pu mettre de virus en évidence dans ce prélèvement".

- Examens histologiques (Institut d'Anatomie Pathologique de Strasbourg).

A) N° 11 377 - 5-2-1960 (Prof. FRUHLING).

"Foie = hépatite de type toxique, d'intensité relativement modérée avec légère congestion et présence d'une dégénérescence graisseuse totale, par inclusions très fines mais relativement peu nombreuses.

Ganglions lymphatiques : hyperplasie adénoïde.

Amygdale : amygdalite chronique lymphohyperplasique avec assez nombreuses cryptes de rétention sans surinfection notable.

Thyroïde : subnormale, de type infantile.

Surrénale : charge importante en lipoïdes.

Rein : parenchyme subnormal, pas de dégénérescences graisseuses.

Poumon : oedème aigu très important, sans phénomènes inflammatoires".

B) Examen neuro-pathologique (Dr GRUNER)

Demi-encéphale gauche avec section sagittale du tronc cérébral. Aplatissement des circonvolutions et effacement modéré des sillons ; légère congestion des vaisseaux méningés ; gonglement de l'axe blanc hémisphérique traduit par un collapsus incomplet de l'appareil ventriculaire, surtout de la corne temporale.

Gonflement du cervelet avec collapsus du 4° ; dans l'axe blanc, frontal droit, sans cortical, un petit placard brunâtre suspect".

Il a été prélevé 4 grands fragments d'hémisphère et noyaux gris, un hémisphère cérébelleux, un foyer de moelle. Les techniques de Nissl, Loyer, Masson, Holzer, l'hématéine safran et l'écarlate ont été utilisés pour les colorations. Une vaso-dilatation généralisée est le fait le plus marquant : elle touche les veinules corticales, les veines axiales aussi bien dans le télencéphale que dans le cervelet.

Les vaisseaux sont entourés d'une zone d'imbibition plus ou moins albumineuse et de quelques manchons hémorragiques. Des produits de désintégration récente (à type neurogel) sont visibles dans quelques gaines de Virchow ; le tissu nerveux est oedématié, la couche innominée du cervelet, l'album cérébelleux, à un moindre degré le centre ovale, sont les plus touchés ; mais le processus est diffus, et il atteint le cortex, l'on ne voit pas de zone de limitation aux fibres en U. La tuméfaction oligogliale est forte dans le cervelet surtout ; on ne voit pas de démyélinisation ni de dégénérescence graisseuse. La macroglie est peu imbibée mais la gliofibrillose au Holzer plus nette en quelques plages à limite floue. Méninges et couches moléculaires sont sièges de vaso-dilatation et oedème. Les neurones du cortex, des noyaux gris et des grains cérébelleux sont lésés. Liquéfaction à des stades variés, avec déjà en quelques points des globules d'expulsion. On ne voit pas de réaction inflammatoire; les éléments adventiels et péricytaires sont tuméfiés.

En conclusion : l'aspect est celui d'un processus toxique sévère. Cet aspect ne permet pas d'orienter le diagnostic vers un facteur étiologique. Une intoxication par la morphine ou la codéine pourrait donner un tableau de cet ordre, si l'on se réfère aux descriptions histop_athologiques des traités."

2) Conclusions.

L'autopsie de l'enfant L... et les examens complémentaires histo-pathologiques pratiqués sur des parties d'organes prélevées lors de l'autopsie ont permis de mettre en évidence les lésions suivantes :

1°- Une vasodilatation généralisée avec oedème cérébral et oedème aigu du poumon sans phénomènes inflammatoires.

2°- Une atteinte du foie du type hépatite toxique.

Les autres organes ne présentaient pas d'anomalie notable.

Les lésions oedémateuses intenses constatées au niveau du cerveau et des poumons sont suffisantes pour expliquer la mort de l'enfant avec un tableau clinique de coma avec asphyxie. Mais ces lésions ne sont pas spécifiques, leur étiologie est diverse ; on doit ici rechercher avant tout des causes infectieuses ou des causes toxiques, en l'absence de toute cause mécanique ou traumatique (soulignons que l'enfant ne présentait aucune tare et que son développement physique était tout à fait normal et que son état de nutrition était excellent).

- Une origine infectieuse n'est pas vraisemblable étant donné l'absence de toute réaction inflammatoire à l'examen histopathologique des organes prélevés à l'autopsie. Toutefois on doit éliminer une atteinte par virus, c'est la raison pour laquelle des prélèvements d'encéphale effectués aseptiquement selon la technique habituelle ont été transmis au Prof. Agrégé MINCK. Celui-ci a constaté que l'inoculation aux cabayes de substance cérébrale de l'enfant décédé provoque la mort de 5 animaux sur 6 dans les 72 heures avec les lésions congestives mais les passages à partir de ces cobayes restent négatifs ; en culture de tissus, les résultats sont également négatifs. Aucun virus n'a donc pu être mis en évidence dans les prélèvements.

- la seule hypothèse plausible reste celle d'un processus toxique sévère, donc d'un empoisonnement ; seule l'analyse toxicologique permettra de retrouver dans les viscères de l'enfant ou dans les substances médicamenteuses qui lui ont été administrées avant sa mort la substance toxique assez active pour avoir pu provoquer le décès de cet enfant de 4 ans en 14 h.

C) Recherches toxicologiques.

Elles ont porté en premier lieu sur les suppositoires incriminés: il convenait en effet de s'assurer s'ils étaient conformes à la formule.

A cet effet nous avons eu à notre disposition deux boites de suppositoires pectoraux chloramphénicol à 0,25 ; l'une était entamée et renfermait encore 5 suppositoires, le suppositoire manquant avait été administré à l'enfant L... ; la 2ème boite servait de témoin et provenait d'une autre série de fabrication. Les deux boites portaient la composition suivante :

- Chloramphénicol 0,25
- Dionine 0,002
- Gaïacol 0,015
- Camphre 0,03
- Eucalyptol 0,03
- Anesthésine 0,01
- Excipient q. s. p. un suppositoire.

Le simple aspect macroscopique montre déjà une certaine différence ; la masse des suppositoires témoins est teintée uniformément en jaune clair, celle des suppositoires incriminés ne présente pas d'homogénéité parfaite ; on y constate en particulier des petites particules jaunes rougeâtres noyées au sein de la masse de l'excépient.

1) Analyse des suppositoires incriminés.

L'extraction par les différents solvants a permis une première constatation importante, celle de l'absence totale de chloramphénicol. En effet, le résidu obtenu ne présente ni les caractères de solubilité, ni les réactions d'identité de cette substance. Par contre, l'extraction en milieu alcalin abandonne un résidu cristallisé de 249 mg représentant par conséquent le poids du chloramphénicol de la formule initiale.

Dans ces conditions il apparaissait évident quel'antibiotique avait été remplacé, poids par poids, par un produit chimique différent dont il restait à définir la nature.

Le processus d'extraction laissait envisager la nature basique de la substance.

Pour orienter les recherches, il nous a semblé intéressant de rechercher tout d'abord si la base ainsi extraite n'existait pas sous forme saline dans les suppositoires. Des recherches systématiques ont ainsi permis de mettre en évidence d'un nitrate. Cet anion n'existe pas dans la formule indiquée.

Le nitrate de la base inconnue a ensuite été extrait par des solvants convenables, ce qui a permis d'obtenir un résidu parfaitement cristallisé dont le point de fusion se situe à 167 - 170°.

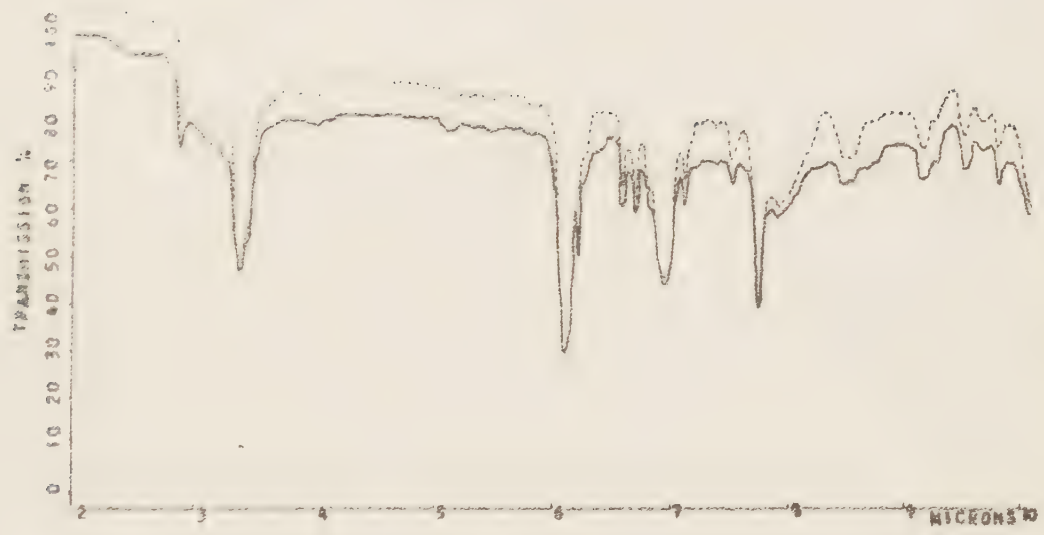
En consultant les ouvrages classiques de pharmacie chimique, il nous est apparu que les nitrates alcalins sont d'une utilisation relativement restreinte et que, du point de vue physique (caractères de solubilité et point de fusion) seul le nitrate de naphtazoline pouvait entrer en ligne de compte. Pour nous assurer de l'identité chimique complète, des recherches ont été entreprises à la fois sur le produit isolé et sur le nitrate de naphtazoline du commerce. Les différents caractères d'identité notés sont entièrement superposables en particulier :

a) <u>caractères physiques</u>.

- même forme cristalline
- point de fusion à 167 - 170°
- solubilité dans l'eau et dans l'éthanol
- spectre infra-rouge avec bandes d'absorption identique entre 2 et 10 microns (courbe - p. 72)

b) <u>caractères chimiques</u>.

- présence de nitrate identifié par les réactions classiques, en particulier par le nitron
- précipité jaune cristallin par l'acide picrique
- précipité blanc par l'acide phosphotungstique
- précipité cristallin violacé par le sel de Reinecke
- précipité par le réactif de Dragendorff.



Courbes d'absorption dans l'infra-rouge en phase chloroformique.

..... naphtazoline base (témoin)

——— base extraite des suppositoires incriminés.

c) réactions colorées.

- acide sulfurique concentré (d = 1,8) : coloration jaune

- R. de Marquis (acide sulfurique formolé) : coloration verte

- R. de Wasicky (paradiméthylamino-benzaldéhyde : coloration jaune serin intense virant au vert pâle.

Le doute n'était ainsi plus permis, les suppositoires incriminés renfermaient incontestablement du nitrate de naphtazoline. Le composé avait été introduit par erreur et quantitativement au lieu et à la place du chloramphénicol.

L'analyse des suppositoires témoins a permis au contraire de vérifier l'absence de naphtazoline et la présence de chloramphénicol.

2) Analyse des viscères de l'enfant L...

Nous ne disposions que du sang et du rectum. L'analyse conduite, comme précédemment, a permis d'isoler une substance chimique en quantité minime dont l'aspect cristallin au microscope et certaines réactions de coloration exécutables sur le faible résidu obtenu sont superposables à ceux de la naphtazoline.

D) Discussion générale du cas.

Les signes cliniques constatés à l'admission de l'enfant L... par le médecin traitant, en particulier la vaso-constriction et la mydriase considérable parlent entièrement en faveur d'une action pharmacodynamique de la naphtazoline. Il en est de même des constatations faites au cours de l'autopsie, notamment la vaso-dilatation avec oedème cérébral massif et oedème du poumon, sans phénomènes inflammatoires ; le foie, pâle et jaunâtre présentait des signes incontestables d'hépatite toxique.

Les résultats des examens virologiques, après inoculation et passage d'animal à animal par voie cérébrale aux souris et par voie intra-péritonéale au cobaye, ont été négatifs. Il en a été de même de la culture sur tissus. Il ne pouvait donc s'agir dans le cas présent que d'une intoxication d'origine médicamenteuse.

En raison des manifestations très graves constatables déjà à faible dose, la présence de 249 mg de nitrate de naphtazoline dans les suppositoires incriminés administrés en dose unique, paraît une raison suffisante pour expliquer l'issue fatale. Il a été administré ainsi une dose 33 fois plus importante que la plus importante absorbée par voie gastrique que nous avons pu relever dans la littérature.

Les signes cliniques et les résultats del'autopsie sont en plein accord avec une telle hypothèse.

E) Enquête sur les circonstances.

Le décès de l'enfant L... a été la conséquence d'une méprise de la part du pharmacien chargé de l'exécution de l'ordonnance. Il s'est trouvé que les deux flacons, le chloramphénicol et la naphtazoline étaient rangés l'un à côté de l'autre. Leur aspect extérieur, leur présentation pratiquement identique permettent dans une certaine mesure d'expliquer le geste néfaste.

Il est la conséquence d'une défaillance de cette forme particulière du comportement que constitue l'attention réfléchie et la vigilance de tout instant. La concentration volontaire indispensable à ce métier consistait en une lecture attentive où la contre-étiquette verte avec la mention "dangereux" aurait dû être une des raisons suffisantes pour attirer l'attention et éviter une telle erreur.

Chapitre 5

Tableau commun de l'intoxication accidentelle aiguë par la naphtazoline

A.- Etude clinique de l'intoxication accidentelle par la naphtazoline.

Ce médicament sympathomimétique, qu'il soit introduit dans l'organisme par voie nasale ou après ingestion agit par deux mécanismes principaux :

- la dépression des centres basaux donnant :
  - . une tachycardie initiale puis une bradycardie réflexe ;
  - . une bradypnée avec dyspnée ;
  - . une hypothermie ;
  - . une stimulation corticale puis une somnolence et même un état comateux.
- la vaso-constriction périphérique donnant :
  - . une hypertension ;
  - . une pâleur et un refroidissement de la peau .

Mais à côté de ces éléments de base nous verrons que d'autres appareils sont touchés par le médicament et que d'une façon générale les troubles de chacun de ceux-ci sont plus variés.

1) Fréquence des troubles rencontrés.

Différents appareils touchés	Nombre de cas sur 43	%
Troubles de la conscience	33	75
Troubles cutanés	36	83
Troubles de l'appareil cardio-vasculaire	25	58
Troubles respiratoires	21	49
Hypothermie	21	49
Troubles pupillaires	20	46
Hypotonie	22	51
Troubles à l'examen neurologique	15	34
Troubles digestifs	8	18

Tableau 13 - Fréquence des troubles observés.

Notre statistique se réfère aux 42 cas étudiés dans la littérature plus notre cas personnel. Les troubles les plus fréquemment observés snnt ceux de la conscience, dans 33 cas, et ceux de l'appareil tégumentaire, dans 36 cas. Comme le montre le tableau 13 les autres appareils touchés le sont avec une fréquence assez élevée.

2) Installation du tableau toxique.

Le tableau d'intoxication apparait souvent en moins de 30 minutes et en général en moins de deux heures après l'introduction du toxique dans l'organisme. Parfois aussi il apparait immédiatement, surtout s'il s'agit d'une ingestion - Tableau 14. Tous les signes importants se retrouvent après ces deux heures. Généralement le tableau menaçant ne dépasse pas 4 ou 5 heures : c'est le cas pour 21 cas sur les 27 qui ont pu être étudiés à ce sujet. Tableau 15.

Temps d'installation	Immédiat	0 - 30'	30'-1h	1h-2h	2h-3h	3h-4h	4 h
Intoxication par surdosage	1	5	--	4	2	--	1
Intoxication par hypersusceptibilité	1	1	1	1	--	1	1(48h)
Intoxication par ingestion	4	3	1	0	0	0	0
T o t a l	6	9	2	5	2	1	2
	1 6 c a s						

Tableau 14 - Temps d'installation

Temps	0-1h	1-2h	2-3h	3-4h	4-5h	5-6h	6-7h	7-8h	8-9h	20 h
Surdosage 15 cas	--	2	4	5	2	--	--	2	--	--
Hypersusceptibilité 3 cas	--	-	1	--	--	--	--	--	1	1
Ingestion 8 cas	2	2	--	1	1	1	--	--	--	1
T o t a l 26cas	2	4	5	6	3	1	--	2	1	2
	2 1 c a s									

Tableau 15 - Symptomatologie maximale (26 cas étudiés)

3) Chronologie des symptômes

L'étude de la chronologie des symptômes montre l'action diphasique du médicament. Les premiers signes se manifestent par des troubles corticaux tels que de l'agitation ou de la somnolence qui lui succède la plupart du temps. Dans un deuxième temps apparaissent l'hypotonie, l'hypothermie, la pâleur et le refroidissement des extrémités accompagnés de tachycardie et d'hypertension. Enfin, dans un troisième temps seulement nous trouvons les troubles cardio-respiratoires avec ici également une action diphasique en ce qui concerne le rythme cardiaque.

4) Etude des symptômes.

a) Les troubles de la conscience.

Les troubles de la conscience se traduisent le plus souvent par un état de somnolence marqué réalisant une léthargie typique. Cet état de léthargie suit la plupart du temps une période initiale d'agitation pendant laquelle l'enfant crie, pleure et est inquiet. Cette somnolence peut être très marquée à tel point qu'un stimulus même important a du mal à tirer l'enfant de ce pseudo-coma. Lorsqu'on réussit à tirer le malade de sa somnolence il manifeste à nouveau de l'agitation et retombe bien vite dans son état précédent. Cet état de somnolence dure en général plusieurs heures et peut atteindre 20 h et 24 h et plus (observation 2 ; 6 ; 11). Mais souvent l'état stuporeux dans lequel il se trouve n'est pas loin du coma et celui-ci existe parfois : il peut s'agir aussi bien d'un coma calme que d'un coma vigil, entrecoupé de périodes d'agitation (tableau 16).

Au cours des périodes d'agitation l'enfant se plaint souvent de céphalées qui précèdent quelquefois une perte de conscience subite.

b) Les troubles cutanés.
(la pâleur et le refroidissement des extrémités)

La pâleur des téguments et des muqueuses est toujours très prononcée, diffuse et précoce. Elle s'installe en général entre une demi-deure et une heure après l'ingestion ou l'instillation de la drogue, avec une prédominance aux extrémités et à la face.

Le refroidissement des extrémités est évident mais les états de choc associant la pâleur, le refroidissement des extrémités à un effondrement tensionnel et à un pouls imprenable existent mais restent exceptionnels.

Les sueurs profuses et froides par contre sont bien plus fréquentes - Tableau 17.

Symptômes	Total nombre de cas	Remarques
Agitation	9	1 agitation persistante 8 agitations initiales
Céphalées	4	
Vertiges	2	
Abattement	4	
Somnolence	23	Peut durer 24 h
Léthargie	2	
Prostration	1	
Etat stuporeux	5	
Subcoma	5	
Coma	8	5 cas durée < 4h30

Tableau 16 - Les troubles de la conscience. 33 cas.

Symptômes	Nombre de cas	
Pâleur	21	34
Pâleur intense	13	
Refroidissement cutané	19	
Sudation froide	25	

Tableau 17 - Les troubles cutanés. 36 cas.

c) L'hypotonie.

L'hypotonie également précoce est le plus souvent généralisée.

d) L'hypothermie.

L'hypothermie constitue un symptôme majeur. Nous l'avons rencontré dans 49 % des cas. La température rectale varie entre 35 et 36° à ce moment là et est rarement plus basse. Deux fois seulement nous avons relevé une température rectale de 34 et 34°5. Il faut cependant signaler que cette hypothermie n'est pas de règle absolue puisque des températures de 38° ont pu être observées.

e) Les atteintes de l'appareil cardio-vasculaire.

1°) Tachycardie.

Bien souvent il existe une tachycardie initiale, elle peut atteindre 140 à 160 pulsations par minute avec une moyenne de 120 - 130 durant 30 minutes. Cependant cette tachycardie n'est pas forcément suivie de bradycardie. Au contraire elle peut se prolonger pendant 24 à 48 h.

2°) Bradycardie.

Il s'agit d'une bradycardie sinusale qui peut s'installer d'emblée mais plus fréquemment elle succède à une tachycardie qui peut être légère. Cette bradycardie est très variable d'un sujet à l'autre ; des moyennes de 60 pulsations par minute sont le plus souvent relevées, mais la bradycardie peut s'accentuer progressivement et des chiffres de 40 et même 30 pulsations par minute peuvent être rencontrées.

Dans ce dernier cas la bradycardie est grave et il s'agit alors la plupart du temps d'une bradyarythmie qui peut être ou non accompagnée de dilatation de l'aire cardiaque, celle-ci se normalisant dans les 24 h (TOLENTINO (89), OBS. 41.

Cette bradyarythmie se rencontre chez des sujets dont le tonus vagual est très important. L'excitation du noeud sinusal est considérablement diminuée alors que le noeud atrio-ventriculaire conserve sa fréquence normale ou bien celle-ci

est augmentée de sorte qu'il s'installe un "wandering pacemaker" explicable par les oscillations du tonus vagual. Observation 18 (COLOMBO - PILOTTI (20)).

Généralement les bruits cardiaques sont bien frappés.

Symptômes	Nombre de cas	Remarques
Tachycardie	5	
Bradycardie	22	4 Bradyarythmie à 30
Hypertension	8	
Collapsus	5	
Cyanose des muqueuses des extrémités	10 9	
Dilatation de l'aire cardiaque	1	

Tableau 18 - Troubles de l'appareil cardio-vasculaire.

3°) L'hypertension

L'hypertension, lorsqu'elle existe, atteint des valeurs assez elevées : 170 / 80 mais n'est pas un facteur de dilatation cardiaque. Elle apparait en moyenne 2 h 30 après l'introduction du toxique et dure environ 9 h.

4°) La circulation périphérique.

Comme nous l'avons dit plus haut nous pouvons rencontrer des cas où la tension artérielle est imprenable, où le pouls est imperceptible mais ceci est rare. Dans le plus grand nombre de cas il s'agit plutôt d'un état de pseudo-collapsus.

La cyanose des muqueuses ne se rencontre pratiquement pas chez l'enfant contrairement au nourisson. L'acrocyanose se rencontre très rarement.

f) Les troubles respiratoires.

Il s'agit d'une bradypnée pouvant atteindre 14 cycles par minute. Cette bradypnée dans bien des cas est accompagnée d'une dyspnée. Cette respiration est alors très superficielle avec quelques irrégularités périodiques dans les cas où les troubles de la conscience ne sont pas très prononcés. Au contraire lorsqu'il s'agit d'un état quasi-comateux ou d'une somnolence qui s'accentue pour devenir profonde on assiste à des irrégularités respiratoires inquiétantes; on est en face de respiration à type de gasps avecdes pauses de 15 à 20 secondes. A ce moment là la respiration est souvent diaphragmatique.

Il est bien évident que ces irrégularités respiratoires ne sont pas de règle et que l'on ne peut rencontrer qu'une légère dyspnée dans les états comateux.

Symptômes	Nombre de cas	Remarques
Dyspnée	10	
Bradypnée	10	12 cyclesminute possible
Irrégularité du rythme	8	
Gasping	4	
Apnée	11	Apnée allant 15" pendant 20 mn.
Diminution du murmure vésiculaire	3	

Tableau 19 - Les troubles respiratoires.

Les troubles respiratoires ainsi que les troubles cardio-vasculaires, la tachycardie mise à part, apparaissent plus tardivement que les symptômes précédents et sont aussi les premiers à se normaliser.

g) Les troubles pupillaires.

Les pupilles sont le plus souvent en mydriase bilatérale. Cette mydriase peut être énorme ; lors d'une mydriase moyenne elles sont en général régulières et égales et réagissent à la lumière, rarement le réflexe photomoteur est absent. Tableau 20.

Lors du coma il peut y avoir un myosis et plus de réaction pupillaire à la lumière, ainsi qu'un strabisme.

Symptômes	Nombre de cas
Mydriase	16
Myosis	3
Réflexe photomoteur	
- diminué	4
- absent	4

Tableau 20 - Troubles pupillaires - 19 cas

D'autres symptômes extrèmement rares ont été signalés : rétention d'urine, spasme bronchique.

h) Les troubles de l'examen neurologique.

Lors de ces accidents l'examen neurologique est en règle générale subnormal. Ce qui frappe le plus c'est que le plus souvent l'enfant est apathique, inerte et hypotonique comme nous l'avons déjà dit. Dans quelques cas les réflexes ostéotendineux sont légèrement diminués, contrastant alors un peu avec l'hypotonie musculaire souvent très marquée et généralisée. Rarement ces réflexes sont absents, rarement également ils sont vifs et symétriques.

Parfois il existe une raideur de la nuque qui peut être très intense avec un signe de Kernig et de Brudzinski. Il peut y avoir un Babinski persistant ou transitoire ; une diminution du réflexe cornéen. Tableau 21.

Des contractions musculaires peuvent être notées ainsi qu'un embarras dans le langage et un balbutiement. Une incoordination des mouvements est rencontrée dans certains cas.

Symptômes	Nombre de cas
Hypotonie	22
Adynamie	4
Diminution du réflexe cornéen	1
Signe de Babinski	1
Signe de Kernig	1
Troubles des réflexes ostéotendineux	12
- diminués	8
- absents	3
- vifs	2

Tableau 21 - Troubles à l'examen neurologique.

5) Les examens complémentaires.

Par ailleurs les divers examens complémentaires sont le plus souvent normaux encore qu'une légère hyperhémie pupillaire et des perturbations électro-encéphalographiques parfois importantes mais labiles puissent être observées. Il s'agit alors d'une dysrythmie lente, généralisée, non influencée par les stimulations et traduisant une souffrance encéphalique diffuse.

L'électrocardiogramme montre généralement une bradycardie sinusale. Dans des rares cas on note une bradyarythmie sinusale, ou une déviation droite ou une inversion de l'onde T, ou onde T bifide : LURANTI (55), OBS. 42, OWENS (75), OBS. 7 - 8.

Les examens sanguins montrent assez fréquemment une leucocytose qui peut être très élevée (17 400). Cependant souvent cette intoxication accidentelle se fait dans le cadre d'une affection infectieuse des voies respiratoires supérieures et il est difficile de porter un jugement. Mais cette leucocytose a été observée en dehors de toute atteinte infectieuse apparente et a disparu très rapidement.

Les examens urinaires ne montrent rien si ce n'est un peu d'acétone de temps en temps. Mais ceci est bien compréhensible chez ces enfants qui souvent pendant plus de 24 h, lors de leur état de somnolence, ne s'alimentent plus.

6) Les troubles digestifs.

Nous leur avons volontairement donné une place particulière car ils ne se retrouvent pratiquement que lors des intoxications par ingestion. Ils sont représentés par des douleurs abdominales qui surviennent environ 45 minutes après l'ingestion du médicament. Ces douleurs s'accompagnent parfois de nausées et de vomissements en fusée mais cette symptômatologie est en fait rarement rencontrée ; les vomissements peuvent se prolonger lors de la réalimentation et s'accompagner de soif et de hoquet. Tableau 22.

Symptômes	Nombre de cas	Remarques
Soif	3	
Hoquet	2	
Nausées	1	
Vomissements	4	1 vomissement en fusée
Douleurs abdominales	3	2 lors ingestion

Tableau 22 - Les troubles digestifs.

7) Remarques.

Tous les symptômes que nous venons de décrire s'associent d'une façon très variée et les tableaux les plus dramatiques ne nécessitent pas la présence simultanée de tous ces signes. Si nous regardons, cependant le tableau de fréquence 13 nous constatons qu'étant donné les chiffres assez élevés pour chaque appareil en question, l'association de ces signes est pratiquement la règle.

Nous rappellerons que lorsque le tableau d'intoxication est complet ce sont les troubles de la conscience qui apparaissent en premier lieu et ils ne manquent pratiquement jamais. Les troubles cardio-vasculaires et respiratoires sont les plus tardifs à apparaître et ce sont eux par leurs caractères plus ou moins aigus qui donneront le degré de gravité.

8) Forme d'intoxication légère.

Peu de temps après l'introduction du médicament l'enfant devient d'abord fastidieux et agité puis somnolent, pâle, légèrement hypothermique, tachycardique et la pression artérielle est augmentée. Les pupilles peuvent être dilatées et l'on rencontre parfois un certain degré d'hypotonie musculaire. La somnolence peut aussi s'installer d'emblée.

La durée de cette symptomatologie est en moyenne de 6 à 12 h, la somnolence seule pouvant cependant se prolonger 24 h ; puis on assiste à une disparition spontanée des symptômes sans qu'il ne persiste aucune trace.

Dans cette forme il faut donc signaler par dessus tout l'agitation initiale.

9) Forme d'intoxication grave.

Dans la forme grave le tableau est dramatique, ce qui domine à l'examen clinique c'est l'état comateux du malade qui peut aller jusqu'à donner l'impression d'une mort apparente. Ce coma peut s'installer brusquement mais l'enfant peut également pénétrer progressivement dans cet état. La pâleur est encore plus marquée que précédemment, l'hypothermie est accentuée pouvant descendre en dessous de 35°. Ici nous avons le plus souvent une bradycardie prononcée avec une hypertension artérielle importante. La bradypnée avec dyspnée peut s'accompagner de pauses respiratoires inquiétantes et ces troubles respiratoires seront ceux que l'on redoutera le plus ; d'un autre côté leur résolution signale le début de l'amélioration. Le coma en général est bref et a duré dans 5 cas sur 8 moins de 4 h 30. L'hypotonie musculaire avec hyporéflectivité ne manquera pas, de même qu'une mydriase bilatérale avec des pupilles quelques fois fixées.

10) Particularités de l'intoxication chez le nourisson.

Nous sommes toujours en présence d'une forme grave, l'état comateux ou plutôt pseudo-comateux est habituel de même qu'une hypothermie marquée, une hypotonie généralisée est également présente. Ce qui caractérise cependant plus cette forme c'est que chez le nourisson, d'autant plus s'il est prématuré, il peut s'installer plus ou moins rapidement une cyanose qui devient parfois tellement intense et diffuse qu'elle fait venir à l'esprit celle des enfants atteints de méthémoglobinémie. Plus généralement la cyanose intéresse le visage et plus particulièrement les lèvres, ainsi que les extrémités.

Nous avons rencontré cette cyanose dans 11 observations : tous les enfants étaient des nourissons de moins de 20 mois dnnt 9 avaient moins d'un an.

Puisun peu de temps, alors que persiste l'hypertension, le rythme cardiaque se fait moins rapide et nous constatons l'apparition d'une bradycardie très marquée. Il apparait aussi une bradypnée avec respiration irrégulière (gasping) interrompue parfois par de longues crises d'apnée que l'on rencontre pratiquement que chez les nourissons.

11)Particularités de l'intoxication aiguë chez l'adulte.

Ce qui domine chez l'adulte ce sont les troubles subjectifs. Il existe sur un fond de faiblesse, d'essoufflement rapide, une tension sous-sternale, des céphalées, une soif intense et des vertiges. On note également des bouffées de chaleur dans le visage.

On peut rencontrer une hypertension importante à 180 / 80. Les adultes conservent parfaitement leur conscience.

12) Régression et évolution du tableau d'intoxication.

La régression de ces symptômes se fait en phases successives et grossièrement dansl'ordre inverse de leur apparition. En effet la disparition des désordres circulatoires et respiratoires se fait en premier lieu. Au bout de quelques heures,4 ou 5, le pouls et la

respiration tendent à se normaliser et la cyanose, quand elle est présente, s'atténue pour disparaitre. Dans les heures suivantes la température corporelle et la pression artérielle retournent à leur valeur normale tandis que le tonus musculaire augmente et que les réflexes retrouvent leur vivacité. Enfin, en troisième lieu, les troubles de la conscience commencent à s'amender ; mais cette atténuation de l'état d'obnubilation psychosensorielle est assez lente et les troubles tout en étant moins importants peuvent persister encore quelques heures après la disparition des autres signes. En tout cas l'état léthargique se transforme en une somnolence de moins en moins profonde qui disparait à la fin.

D'un autre côté le tableau peut être brusquemment résolutif et le patient se réveille alerte ; ceci apparait souvent paradoxalement alors que le malade était dans un coma profond.

Les troubles de l'électroencéphalogramme et de l'électrocardiagramme se normalisent cependant plus tard.

L'évolution est en général favorable même si le tableau d'intoxication était des plus dramatiques. La durée totale de la symptomatologie varie entre 6 et 24 h, rarement plus, avec un maximum de fréquence entre 6 et 10 h, tableau 23, ce qui était le cas pour 16 observations sur les 35 qui ont pu être étudiées à ce sujet.

Après la résolution des signes cliniques d'intoxication il ne persistera qu'une légère fatigue. C'est à ce moment là que peuvent être notés, au décours d'un état léthargique passager, des troubles de l'équilibre avec une démarche ébrieuse durant plusieurs jours KONSENS (47), MARGAIRAS (59), CHASSAGNE (18).

Temps en heures	4	5	6	8	9	10	11	12	15	16	20	24 et +	Total
Intoxication par surdosage	1	--	1	5	1	3	1	1	--	--	1	4	18
Hypersusceptibilité	-	--	1	1	1	--	--	-	1	--	1	2	7
Empoisonnement	-	--	1	1	--	1	--	1	1	2	--	3	10
T o t a l	1	--	3	7	2	4	1	2	2	2	2	9	35
			16										

Tableau 23 - Durée totale de la symptomatologie.

Il faut noter ici que l'on rencontre le même tableau d'intoxication avec un produit très voisin de la naphtazoline commercialisé sous le nom de Tyzine en 1954 : il s'agit du chlorhydrate de tétrahydrozoline ou 2- (1,2,3,4) tétrahydro-1-naphthylimidazoline. (BRAINERD (10), LEGLER (52), CHUSIB (19), WATHAN (94) HUTCHEON (41)).

Troubles de la conscience	- agitation - inquiétude - céphalées - - somnolence - léthargie - état stuporeux - - pseudo-coma - coma vigile - coma calme
Pâleur et refroidissement des extrémités	- pâleur prononcée - diffuse ou prédominant aux extrémités et à la face - - peau moîte, froide - refroidissement des extrémités
Hypothermie	- Hypothermie jusqu'à 35° mais pas absolue -
Troubles digestifs	- soif - hoquet - - douleurs abdominales - nausées - vomissement en fusée
Troubles de l'appareil cardio-vasculaire	- tachycardie initiale pouvant se prolonger - bradycardie sinusale jusqu'à 30-40 pulsations/minute - bradyarythmie plus rarement - dilatation de l'aire cardiaque - hypertension 170 - collapsus rare plus souvent pseudo-collapsus - cyanose chez le nourisson
Troubles respiratoires	- bradypnée - dyspnée - - respiration superficielle - irrégularités respiratoires - gasping - pauses respiratoires - respiration diaphragmatique
Examen neurologique	- apathie - hypotonie généralisée - R.O.T. faibles - mydriase bilatérale - pupilles régulières et égales - réflexe photomoteur le plus souvent conservé - quelquefois raideur de la nuque . Kernig et Brudzinski . Babinski persistant ou transitoire . diminution du réflexe cornéen
Examens complémentaires	- F.O. quelquefois hyperhémie papillaire - E.E.G. dysrythmie lente généralisée non influencée par les stimulations. - E.C.G. bradycardie sinusale - bradyarythmie sinusale déviation droite - inversion de l'onde T - hemogramme - leucocytose élevée.

Tableau récapitulatif 24 :

Signes pouvant être rencontrés lors de l'intoxication par la Naphtazoline.

B.- Indépendance de la dose.

La dose maximale que nous avons notée lors des intoxicatinss par surdosage était de 111 µg/ Kg et de 750 µg/ Kg lors d'une ingestion de la naphtazoline. (Observation 12 et 33). Il faut bien séparer ces deux modes d'intoxication car, comme nous avons pu le constater dans notre étude toxicologique, l'absorption par la muqueuse gastrique est inférieure à celle de la muqueuse nasale. Ilest bien évident que l'absorption à travers la muqueuse nasale provoque l'hypnose avec des doses relativement modestes par rapport à celles nécessaires par voie gastrique. Mais dans ce dernier cas il existe une compensation du fait que lors des ingestions il y a toujours une quantité appréciable qui est introduite dans l'organisme ; ce fait élimine pratiquement une séparation symptomatique entre les deux modes d'intoxications.

Dans ces conditions nous pouvons conclure que, dans les limites des doses respectives citées plus haut, la quantité de toxique n'intervient ni dans l'installation et les caractères de la symptomatologie, ni dansla durée et la gravité du syndrome d'intoxication.

Les tableaux cliniques sont en effet souvent en opposition avec la quantité de toxique en cause. Ici encore le problème de l'hypersusceptibilité se trouve au centre de la discussion. Tel enfant présente les signes cliniques les plus alarmants, allant jusqu'au coma avec une dose infime (observation 11, 29), tel autre après avoir ingéré une quantité appréciable de toxique ne présentera qu'une somnolence prolongée.

C.- Gravité - Durée et évolution du syndrome d'intoxication.

La gravité apparente est fréquente quelles que soient les circonstances de l'intoxication. Les symptômes sont d'autant plus graves que le sujet est moins âgé. Cette gravité nous l'avons observée dans 31 observations, c'est-à-dire dans 72 % des cas. Elle se rencontre pratiquement constamment lorsqu'il s'agit d'une introduction par voie anormale, 81 % des cas où le toxique a été ingéré.

Mais cet état n'influence en rien ni la durée de la symptomatologie ni son évolution ; en effet malgré la gravité manifeste de certaines intoxications l'issue est favorable. Il est même frappant

de constater que les états de mort apparente et de coma profond sont rapidement résolutifs au bout de 4 à 5 heures en général ; les choses rentrent alors tellement rapidement dans l'ordre que souvent on peut parler de véritable résurection (observation 37). Les jours d'hospitalisation ne dépassent jamais 4 jours et il ne persiste aucune séquelle. Nous avons observé une seule issue léthale.

D.- Issue léthale et dose léthale.

Dans l'observation que nous avons rapportée la quantité de naphtazoline introduite par voie anale était de 249 mg soit environ 14 mg/ Kg. Ici il convient également de rappeler que l'absorption par la muqueuse rectale est beaucoup moins facile que celle de la muqueuse nasale.

Selon BONIVER (7) la dose minima léthale établie pour le nourisson est de 3,5 mg / Kg. Cela représente 35 fois la dose maximale rencontrée lors d'un surdosage et 4, 6 fois celle rencontrée lors d'une ingestion. Pratiquement un flacon de naphtazoline contient 10 cc ; si la concentration de la solution est de 0,1 %, cela représente 10 mg de toxique. Pour un nouveau né pesant environ 3 kg il faudrait alors instiller tout le flacon pour atteindre la dose mortelle ce qui est bien sûr aberrant. D'un autre côté si nous prenons un enfant de 1 an pesant 10 kg, ce qui représente en fait l'âge limite inférieur où un enfant peut ingérer accidentellement le toxique, il faudrait qu'il ingère alors un minimum de 35 mg c'est-à-dire 3 flacons et demi pour atteindre la dose mortelle. Tout en remarquant que l'absorption par voie gastrique est plus faible, ceci est pratiquement inconvevable.

Nous pouvons conclure que seuls les accidents par erreur de préparation, où des quantités énormes de toxiques peuvent être introduites dans l'organisme, représentent un risque léthal et notre propre observation le prouve.

Mais lorsqu'un enfant est déjà en conditions précaires en raison d'une maladie de l'appareil respiratoire, bronchite capillaire ou bronchopneumonie, comportant déjà par soi-même un état d'anoxie,

Il est logique de penser que l'aggravation due à l'action surajoutée du vaso-constricteur pourrait bien être la cause de l'issue léthale. A ce moment là cette issue fatale sera attribuée à la maladie initiale et l'action du médicament sera méconnue.

E.- Remarques.

Lors de l'intoxication par la naphtazoline il existe un danger plus grand que pour les autres produits sympathomimétiques. En effet nous pouvons assister à l'apparition de conséquences désagréables en ce sens que l'hypertension et la vaso-constriction périphérique ne sont pas compensées ni par une dilatation coronaire ni par les effets neuro-analeptiques. La bradycardie et la dilatation cardiaque parfois observées en sont la traduction.

Si la plupart des symptômes observés trouvent leur explication dans l'étude pharmacologique du médicament, un fait nécessite cependant de plus amples explications, c'est l'effet sédatif de la naphtazoline et son action corticale en général.

F.- Effets sédatifs.

Déjà WARING (91) signalait que ces effets n'étaient pas attendus en raison des caractéristiques de la drogue. Les observations cliniques sont en effet en opposition avec les syndromes d'intoxication aiguë observés chez les animaux, où l'excitation sympathique est importante. Par contre elles sont en parallèle avec les actions sympathiques de l'éphédrine chez les enfants, éphédrine qui est ordinairement un stimulant ou un analeptique chez les adultes.

A ce sujet BONZANIGO (8) signale que des expériences effectuées sur 46 enfants, âgés de 3 mois à 14 ans, montrent que chez le petit enfant de moins de 6 ans des doses d'éphédrine assez larges pour provoquer une hypertension caractéristique, entraînent un sommeil paisible au bout de trois quarts d'heure environ, sommeil durant environ une heure. Chez le nourisson il faut une dose beaucoup plus importante pour provoquer l'hypertension alors que la somnolence est moins marquée. Comme réactions secondaires BONZANIGO (8) signale des sudations profuses.

G.- Explications de l'action centrale de la naphtazoline.

Par quelle voie la médication toxique atteint-elle les centres nerveux ?

GUILLIEN (33) rapporte que les auteurs américains incriminent l'absorption digestive du médicament qui diffuserait ensuite par voie sanguine jusqu'aux centres corticaux. De cette conception ils déduisent la recommandation d'éviter toute ingestion fortuite lors des instillations nasales de sympathomimétique.

Il parait difficile d'admettre que quelques gouttes de drogue suintant du cavum dans l'hypopharynx puissent déclencher des troubles aussi impressionnants ; la diffusion du produit et par suite sa destruction ou sa neutralisation dans tout l'organisme, selon la théorie américaine, ne sont guère compatibles, selon GUILLIEN (33) avec la rapidité d'apparition et l'intensité des réactions. Pour cet auteur la transmission d'un influx nerveux semble plus apte à expliquer la soudaineté de la réponse à l'excitation médicamenteuse.

La richesse de l'innervation neuro-végétative des fosses nasales et du cavum fait de cette région une zone éminemment réflexogène dans laquelle le très important ganglion sphéno-palatin peut percevoir l'excitation directe de la drogue sympathomimétique et en transmettre le stimulus aux centres corticaux.

Refuserait-on à ce ganglion l'aptitude à percevoir l'excitation pharmacodynamique d'une substance neuro-toxique, ce serait vouloir nier la grande réflectivité tant pathologique que thérapeutique que nous lui connaissons. La seule explication nasale parait suffir à GUILLIEN (33) et à BOUCHE pour risquer de provoquer un accident d'intoxication cortical par hyperexcitabilité sympathique.

On peut aussi penser que suivant le sentier des voies lymphatiques comprenant également les gaines périneurales des ramifications du nerf olfactif qui unissent la membrane de Schneider aux espaces méningés sous arachnoïdiens, le médicament puisse rejoindre rapidement une concentration supérieure à celle du sang, pouvant ainsi manifester électivement son action vaso-constrictive sur le réseau vasculaire méningo-encéphalique avec une anémie cérébrale plus ou moins marquée.

- l'oedème cérébral.

Mais pour la plupart des auteurs les accidents, dont l'origine est une dépression des centres nerveux, sont liés à un oedème cérébral provoqué par des perturbations vaso-motrices graves dans le territoire carotidien - (BEREZIN (4)). Ils ont noté l'analogie frappante avec ce que l'on observe lors du syndrôme de la vitamine A, dont l'oedème cérébral transitoire est la manifestation la plus spectaculaire.

Les résultats del'autopsie effectuée chez notre enfant ont rapporté cet oedème cérébral important et confirment donc les hypothèses de ces derniers.

Il ne s'agit bien sûr pas de négliger le rôle d'une irritation du sympathique intra-nasal mais les troubles corticaux immédiatement rencontrés dans certains cas après une ingestion du médicament mettent la diffusion du toxique par vde sanguine et son action par des troubles vaso-moteurs sur les différents organes au premier plan.

Ce n'est pas l'imidazoline qui serait responsable de ces effets sédatifs (travaux de EICHOLTZ et AXMACHER, cités par LEGLER (52). Selon MENEGUETTI (67) la chaîne latérale serait responsable de l'action sympathomimétique. Dans le groupement aromatique le moins grand nombre de groupements oxydriles rend cette action d'autant plus faible et de plus grande durée.

H.- Le diagnostic.

1) Les faux diagnostics.

Il faut de suite mettre un fait en exergue : très rarement le diagnostic d'intoxication aiguë par la naphtazoline a été établi d'emblée. S'il a été établi par la suite, et ceci non pas tellement en raison des signes cliniques mais en raison surtout de l'enquête, très souvent on assiste à l'établissement d'un faux diagnostic.

Les accidents observés lors de l'ingestion du produit ont mené à un diagnostic correct en raison de l'anamnèse souvent évidente ; mais dans 10 observations sur les 31 intoxications par voie normale, c'est-à-dire dans 32 % des cas, il y a eu faux diagnostic, et encore celui-ci n'a parfois pas été rectifié à la sortie (observation 21 - VIGORELLI (90)).

Par ignorance étiopathogénique cet état d'intoxication a la plupart du temps été étiqueté de collapsus cardio-vasculaire (observation 14 - 15 - 16 - 21 - 22 - 26) alors que bien souvent coexistait une hypertension. Une fois seulement le médecin a pensé à un pseudo-collapsus (observation 24).

Ce qui est plus grave c'est que les diagnostics les plus pessimistes peuvent être envisagés devant l'intensité des signes de "l'encéphalite" que vient tout naturellement suggérer l'épisode fébrile initial causal suivi de somnolence ou de coma (observation 31 - KONSENS (47)).

On évoque parfois même le diagnostic de néoformation intracranienne conduisant le malade au neuro-chirurgien (observation 11)- MARGAIRAZ (59). Enfin devant les dyspnées aiguës accompagnant l'état infectieux certains médecins pensent à des affections respiratoires aiguës (observation 12 - 13). Il est intéressant également de noter que chez le nourisson l'intensité de la cyanose a pu faire penser à une méthémoglobinémie (observation 12).

2) Le diagnostic différentiel.

Le diagnostic différentiel sera fait avec d'autres types d'intoxications aiguës et plus précisément :

- Avec l'intoxication par d'autres médicaments sympathomimétiques, intoxication qui comporte dans chaque cas au lieu d'un état comateux et somnolent un état d'agitation qui peut même aboutir aux crises convulsives.

- Avec l'intoxication par les barbituriques, dans laquelle on note, en plus d'une dépression, d'une somnolence, d'une pâleur, de cyanose, d'hypothermie, d'hyporéflexie, une hypotension aiguë avec tachycardie, au lieu d'une hypertension avec tachycardie ou bradycardie ainsi qu'un myosis au lieu d'une mydriase.

- Avec l'intoxication par les opiacés, dans laquelle prédomine un myosis serré, et dans laquelle on relève une hypotension vasculaire au lieu d'une hypertension.

3) Le diagnostic positif.

Si l'on connait la pathogénie et les signes de l'intoxication aiguë par la naphtazoline, l'association de troubles de la conscience à une pâleur, une hypertension, une bradycardie, une bradypnée ainsi qu'à une hypothermie et une mydriase ne permet pas le doute quant au diagnostic.

Mais d'une façon générale devant toute hypothermie il faut penser avant tout à la possibilité d'une intoxication, et si cette hypothermie se retrouve chez un enfant qui présente un état de somnolence et une pâleur il faut savoir poser la question "l'enfant a-t-il eu des gouttes dans le nez" au même titre que "a-t-il reçu de la vitamine A ?"

Cette intoxication par la naphtazoline est plus fréquente qu'on ne le pense et que le nombre de cas que nous avons relevés pourrait le faire croire. On doit penser à ce diagnostic chaque fois que l'on se trouve devant un enfant en état apparent de collapsus ou de somnolence prolongée sans autre signe neurologique. Il est fort probable que les enfants venant en état apparent de collapsus ou même en état de collapsus chez qui l'on ne trouve rien aux examens soient victimes d'une intoxication par la naphtazoline.

Lorsque le sujet a ingéré de la naphtazoline le diagnostic est plus facile en raison même des conditions de l'intoxication ;

mais lorsque au départ la naphtazoline a été introduite dans une préparation pharmaceutique à l'insu du médecin comme c'est le cas dans notre observation le tableau clinique évocateur doit être confirmé par l'isolement du médicament par les méthodes classiques décrites dans l'étude physico-chimique du produit.

- Isolement de la naphtazoline dans les préparations pharmaceutiques.

A ce sujet il est intéressant de rapporter les études faites par Madame HALOT (35) sur le dosage du nitrate de naphtazoline dans quelques médicaments.

. En présence de beurre de cacao, le nitrate de naphtazoline peut être isolé de l'excipient par l'éther de pétrole et dosé soit par pesée, soit par spectrophotométrie d'absorption dans l'ultra-violet à 281 mμ en solution dans l'alcool éthylique à 95°.

. Dans un mélange Privine-acide borique, il semble nécessaire d'extraire la naphtazoline par le chloroforme en milieu alcalin. Il est alors possible de mesurer l'absorption à 281 mμ ou de doser la naphtazoline par alcalimétrie.

. Dans une préparatiin contenant à côté de la naphtazoline, du chloramphénicol, du parahydroxybenzoate de méthyle, du chlorhydrate d'amyleine, deux méthodes ont retenu son attention :

a - la mesure de l'absorption à 281 et à 275 mμ du mélange chloramphénicol-naphtazoline après élimination de la nipagine par sublimation.

b - la méthode de Laubie ou nitroprussiate de sodium qui donne de bons résultats à condition d'éliminer au préalable le chloramphénicol et la nipagine par extraction à l'acétate d'éthyle.

Nous pouvons noter que les maximums d'absorption dans l'ultra-violet du chloramphénicol et de la naphtazoline sont très voisins.

Lorsque le sujet est décédé on peut retrouver la naphtazoline dans les viscères par les méthodes classiques d'identification de ce produit. Parmi celles-ci l'utilisation de la spectrophotométrie d'absorption dans l'infra-rouge est la plus intéressante, elle montre une courbe caractéristique.

L'identification du toxique est indispensable pour établir un diagnostic post-mortem. En effet nous avons vu que l'examen anatomo-pathologique ne montrait que des signes d'intoxication médicamenteuse non spécifique. Si l'association de l'oedème cérébral et de la vasodilatation généralisée découverte lors de l'autopsie au tableau clinique typique d'intoxication par la naphtazoline qui a précédé permet une présomption quant à la cause du décès, seul l'identification du toxique permettra d'établir un diagnostic positif.

Cette analyse est très difficile en raison de la dilution d'une petite quantité de toxique dans tout l'organisme. Dans notre observation où l'on ne disposait que du sang et du rectum le produit a été retrouvé en quantité minime. Si tous les viscères doivent contenir le toxique, seules les muqueuses où a eu lieu l'absorption ainsi que le sang semblent pouvoir se prêter à ces recherches. La découverte de la naphtazoline dans le sang lors d'une intoxication par surdosage thérapeutique ou même par ingestion ne semble pas possible en raison des quantités infimes diluées dans la masse sanguine.

- Le Traitement.

Le principe du traitement del'intoxication aiguë par la naphtazoline se résume en un traitement symptomatique. La forme légère se résoud en peu de temps sans thérapeutique avec la seule suppression du médicament. Il faut éviter de donner une drogue à l'aveuglette qui risque toujours de créer encore une autre intoxication.

La forme grave comporte donc un traitement symptomatique d'urgence en trois points essentiels : il sera à base d'analeptiques cardio-vasculaires mineurs, en même temps qu'éventuellement des manoeuvres de réanimation avec oxygénothérapie ainsi qu'un réchauffememt corporel des malades (CARRON et FRANCOIS (13)).

On emploie des analeptiques courants tels que la caféine, la coramine avec une préférence pour la première. Celle-ci sera administrée per os ou par vde parentérale en doses fractionnées.

On peut être amené à effectuer des réanimations respiratoires manuelles lors des apnées mais la plupart du temps l'oxygénothérapie sous tente sera suffisante ; on la maintiendra jusqu'à la normalisation du rythme respiratoire et cardiaque.

Le réchauffement corporel se fera en pratique avec des vessies d'eau chaude.

A côté de ce traitement de base qui la plupart du temps régularise la situation dans les heures suivantes, on peut administrer des vaso-dilatateurs coronaires (la papavérine par exemple : 2 ctg en sous-cutanée) ceux-ci peuvent provoquer une amélioration soudaine de l'état cardiaque - MOESCHLIN (71), SEIGE OBS. 38 (83).

Lors d'un coma nous avons pu constater la résolution soudaine de celui-ci quelques minutes après la pose d'une perfusion au dextrose - GILLEPSIE (29), OBS. 37.

Tous les autres médicaments ne trouvent aucune utilité dans ce traitement si ce n'est l'hémissuccinate d'hydrocrotisone lorsqu'il existe un collapsus réel ce qui est rare. L'adrénaline est contre - indiquée ainsi que tout analeptique majeur.

Lorsqu'on est en présence d'une ingestion du médicament on peut pratiquer bien sûr un lavage d'estomac si l'on trouve le malade tout de suite après l'accident ; mais nous n'avons pu observer aucune influence de ce traitement sur la gravité de la symptomatologie.

En résumé, le traitement symptomatique est le seul valable et bien souvent malgré celui-ci la symptomatologie s'aggrave encore et semble ensuite se résoudre d'elle-même.

Chapitre 6

Allergie et accoutumance à la naphtazoline.

L'allergie d'une part, l'accoutumance à la naphtazoline d'autre part, sont deux problèmes souvent confondus par les différents auteurs. Si certaines observations rapportent des cas d'allergie réelle elles sont cependant exceptionnelles ; la plupart des effets rencontrés et que l'on pourrait confondre avec une sensibilisation au produit sont dus à une intoxication chronique entrainant une rhinite médicamenteuse d'origine vasculaire.

I.- Allergie ou hypersensibilité à la naphtazoline.

Nous retrouvons que très peu de cas dans la littérature à ce sujet - WEDER (95) signale que sur 300 cas traités avec la Privine il n'a observé qu'une seule hypersensibilité. Il s'agissait d'une jeune femme blonde qui présenta un accident de type oedème de Quincke de tout le visage avec une forte rougeur et un gonflement des conjonctives ainsi qu'un chatouillement et des brûlures de la muqueuse nasale et laryngée. Cet oedème a duré 6 heures puis a disparu rapidement. WEDER (95) note que les seules actions secondaires qui ont été observées par ailleurs étaient un frisson désagréable et une sensation de froid surtout du cuir chevelu (KAYSER (46)).

Si ce gendre d'accident ne fait aucun doute quant à l'existence possible d'une allergie toutes les autres observations où l'on rencontre principalement une congestion nasale, une rhinite, des céphalées après un usage prolongé de la drogue ne semblent nullement relever de ce mécanisme - FEINDBERG (28) rapporte que des tests cutanés avec une solution de Privine à 0,1 % chez de nombreuses personnes subissant l'effet congestif de cette drogue ont été entièrement négatifs. Aucune autre manifestation d'allergie, telle que dermatite de la lèvre supérieure, asthme ou urticaire n'a jamais été noté par cet auteur chez aucun utilisateur de la drogue.

Il faut dire que des tests négatifs ne signifient rien mais l'existence de cette congestion nasale aussi bien chez des sujets ne présentant aucune allergie que chez des sujets présentant un terrain allergique antérieur met bien en évidence le fait que ces manifestations relèvent d'une autre étiologie. Ces déductions ressortent également des observations rapportées par THOMAS (88).

Si un terrain allergique est souvent associé à une rhinite apparaissant après l'utilisation répétée de la drogue l'allergie n'est cependant pas la cause de cette dernière.

Comment apparait cette rhinite, quelle est son étiologie et ses conséquences, c'est ce que nous allons voir maintenant.

II.- Accoutumance - Privinomanie.

Dans le cadre de la toxicité de la naphtazoline nous devons également citer l'accoutumance au produit. Il ne semble pas qu'il existe une tolérance naturelle mais l'accoutumance progressive apparaît fréquemment et se fait dans un cadre particulier lors de l'usage dela Privine pour des affections des voies respiratoires supérieures.

En effet le médicament provoque, comme nous avons déjà eu l'occasion de le dire, une vaso-constriction locale, moins spectaculaire mais plus durable que celle d'autres médicaments sympathomimétiques tel que l'adrénaline par exemple. Cette vaso-constriction est suivie après quelques heures d'une vaso-dilatation réactionnelle qui devient toujours plus précose et plus marquée avec l'usage prolongé du médicament, si bien qu'il s'établit un cercle vicieux en ce sens que pour vaincre la "rebound nasal congestion" le malade fait nécessairement de plus fréquentes instillations, avec le résultat d'aller au devant bien souvent d'une habituation à la naphtazoline.

PUTTMANN signale le cas assez spectaculaire d'une jeune femme de 35 ans qui s'était administrée de la Privine pendant 33 mois à raison de 30 cc par semaine. Son obstruction nasale était entière-

ment due à une hyperhémie secondaire à la naphtazoline ; la vaso-constriction dure de moins en moins longtemps, le cercle vicieux est installé.

FEINBERG et FRIEDLANDER (28) rapportent une étude sur 75 cas dans lesquels les symptômes de congestion nasale furent aggravés ou prolongés par l'usage continu dela Privine.

L'hyperthémie secondaire est vraisemblablement une simple réaction compensatrice dont aucun vaso-constricteur n'est exempt. Cette vaso-dilatation est proportionnelle à l'intensité, à la durée de la vasoconstriction ainsi qu'à la fréquence del'emploi du vaso-constricteur (KULLY (48)). Ceci explique la forte hyperhémie avec la naphtazoline.

Quelles sont les conséquences de cette habituation ?
Elles sont d'ordre local par l'apparition d'une rhinite médica-menteuse, d'ordre général par l'installation d'une Privinomanie.

1) La rhinite médicamenteuse.

Lors de l'examen on découvre une "vasomotor rhinitis medica-mentosa" ; la muqueuse nasale est de couleur gris terne. On retrouve une muqueuse normale en moyenne trois semaines après la cessation de la médication, mais en général cette guérison est inconfortable et nécessite l'utilisation de sédatifs.

2) La privinomanie.

La privinomanie est sans exagération une véritable toxicomanie mineure. Dans la plupart des cas de rhinite médicamentause le malade sera convaincu que la drogue est sa seule aide et ne reconnaîtra pas les véritables causes de sa condition.

MERTINS (68) signale ainsi plusieurs cas très évocateurs. Une jeune femme avec une légère rhinite allergique lui affirma qu'elle ne pouvait plus vivre sans Privine et qu'elle s'en servait toutes les deux heures. Ses tissus bloquaient com-plètement le passage de l'air et montraient la couleur gris terne de rhinite médicamenteuse due à cette drogue. Elle était extrèmement nerveuse, avait perdu 3,6 Kg et pendant le mois

précédent ne pouvait dormir sans sédatifs. La tension artérielle était à 120 sur 80. On arrêta la médication avec le chlorhydrate de naphtazoline et on administra des sédatifs. Trois jours plus tard le malade fit un collapsus : la tension artérielle était de 85 pour une minima de 50 mm Hg. Sur son insistance le chlorhydrate de naphtazoline lui fut redonné et la drogue fut diminuée progressivement.

Une autre personne, un homme de 28 ans, se servait de Privine depuis 4 mois à la dose de 59 cc par semaine. Il avait perdu 9 Kg, ne pouvait plus dormir et était si nerveux qu'il pensait avoir une dépression.

Cette privinomanie peut se retrouver également chez l'enfant. MERTINS (68) en effet rapporte qu'un enfant de 3 ans présentait une congestion nasale croissante depuis que sa mère lui administrait de la Privine à forte dose. Il avait eu un refroidissement 6 mois auparavant et depuis ce temps là était soumis à cette médication ; maintenant il criait pour obtenir sa Privine. Dans la dernière semaine avant la consultation la mère s'était alarmée en constatant l'apparition de contractions nerveuses et d'un certain embarras dans le langage de l'enfant.

3) Causes et caractères de cette privinomanie.

Cette privinomanie est déclenchée par l'hyperhémie réactionnelle secondaire au médicament et c'est donc pour vaincre cette complication que le malade réutilise le produit. Le soulagement bénéfique immédiatement obtenu ne fera pas admettre au malade que la nouvelle congestion qui va suivre estdue au médicament et non à la maladie qui aura motivée la première prise.

L'accoutumance, phénomène général en toxicologie, résulte d'une adaptation tissulaire au toxique ; ainsi l'inefficacité progressive des doses utilisées pour maintenir la vaso-constriction conduira le malade sinon à augmenter les doses de Privine, du moins à augmenter la fréquence des prises.

Nous pouvons citer ici les travaux de BRENNINGER (11) qui a étudié l'action de la Privine sur les échanges cellulaires. Il n'a constaté aucune modification de ces échanges dans la muqueuse buccale du rat après vaso-constriction induite par ce médicament.

D'une façon générale pour les amines sympathomimétiques (benzédrine, amphétamine) l'accoutumance apparaît assez précocément. Les cas que MERTINS (68) a rapportés correspondent au tableau de toxicomanie avec angoisse, anorexie, palpitations, insomnies, hallucinations auditives et visuelles, confusion mentale.

Il s'agit donc ici d'une toxicomanie mineure dont le traîtement peut se heurter non particulièrement au manque de volonté du malade mais plus à son manque de connaissance et surtout aux accidents que provoque l'abstinence, en l'occurence l'hypertension artérielle pouvant s'accompagner de syncope, l'insomnie et l'état d'anxiété. La suppression de la Privine sera donc assez inconfortable mais le degré d'intoxication est relativement faible dans la plupart des cas pour ne pas entraîner de troubles graves. Parallèlement à la suppression de la drogue on administrera des sédatifs et de l'éphédrine per os les premiers jours.

En résumé toutes les manifestations que nous venons de décrire n'apparaissent pas si le malade fait un usage normal de la drogue et ne la prolonge pas indéfiniment. Ici encore nous pouvons répéter que ces faits traduisent bien l'absence d'allergie dans les manifestations de rhinite médicamenteuse.

Chapitre 7

Prophylaxie de l'intoxication par la Naphtazoline.

Nous étudierons d'une part la prophylaxie qui découle des propriétés mêmes de la naphtazoline et d'autre part la prophylaxie générale des intoxications accidentelles par les produits pharmaceutiques.

I.- Prophylaxie liée aux propriétés de la naphtazoline.

1) Surdosage et hypersusceptibilité.

Cette prophylaxie est simple, en raison de l'existence de l'hypersusceptibilité il faut bannir l'usage de préparation à base de naphtazoline dans l'enfance. Nous admettrons comme âge limite celui de 5 ans bien que l'hypersusceptibilité existe après cet âge. Mais il faut admettre ce risque car il ne serait pas logique de se priver d'un excellent produit. Cependant il faut alors l'administrer avec prudence et en connaissance de cause.

Pour remplir ces conditions il faut en premier lieu faire une éducation du médecin qui doit connaître les signes cliniques de l'intoxication. Ces connaissances lui permettront de penser et de rechercher cet accident. Il diagnostiquera ainsi les formes graves et surtout les formes légères, évitant alors l'aggravation de la symptomatologie.

En deuxième lieu il faut que les parents qui administrent le plus souvent le produit soient avertis du danger ; et ils ne peuvent l'être que si le médecin lui-même est au courant. Ce dernier fera ainsi l'éducation des parents pour un contrôle strict du dosage. Ce contrôle strict du dosage aura comme corrolaire de bannir les flacons en plastic.

Lorsque le médecin fera des prescriptions de gouttes nasales aux antibiotiques chez les enfants il devra toujours avoir à l'exprit le fait que le nitrate de naphtazoline en constituera souvent le solvant. Il devra donc préciser qu'il désire des gouttes nasales simples.

2) Rhinite médicamenteuse et privinomanie.

Il est indispensable de suivre une posologie correcte et de ne pas prolonger la prise du médicament au délà de quelques jours. Dans ces conditions il n'y aura aucun risque d'accoutumance.

Les études de TERRACOL (87) ont mis en évidence la potentialisation de la vaso-constriction lors d'une deuxième application de naphtazoline et ainsi de suite. Ce phénomène rend donc l'hyperhémie réactionnelle d'autant plus conséquente. L'adjonction de vitamine C au soluté de naphtazoline ne change en aucune façon les qualités de la naphtazoline seule mais évite toute potentialisation. La vaso-constriction suivante aura les mêmes composantes que la première et le retour à la normale se fait dans d'excellentes conditions ; une troisième administration ne fait que confirmer ce phénomène. L'expérimentation humaine a montré l'excellente tolérance de cette association.

L'adjonction de vitamine C évite donc tous les inconvénients d'une ischémie prolongée.

II.- Prophylaxie générale des intoxications accidentelles par les médicaments.

L'importance évidente des intoxications accidentelles typiques de l'enfant justifie les campagnes faites tant dans les milieux médicaux qu'auprès du grand public, pour des mesures préventives sévères qui en pratique se résument, autant qu'il est possible, à l'exclusion dans les foyers de tout produit ou médicament dangereux car il est peu d'endroits inaccessibles même à de très jeunes enfants - BERNARD (5).

En fait il s'agit de prescrire le médicament en petites quantités, ce qui est le fait pour la naphtazoline, et de conseiller aux parents de ne pas garder le produit en réserve. Il ne faut pas placer côte à côte deux produits d'aspect voisin, l'un toxique, l'autre inoffensif. Il faut que les parents considèrent la naphtazoline comme un produit dangereux et la range de façon adéquate.

Il faut que les firmes pharmaceutiques fassent un effort de présentation. Les flacons contenant de la naphtazoline ne sont pas toujours convenablement étiquetés comme contenant un produit dangereux. D'un autre côté, on l'a souvent préconisé, tous les flacons devraient posséder un système d'ouverture spécial en ce sens qu'il faudrait effectuer un double mouvement de rotation et de pression, mouvement complexe pour l'enfant - CHASSAGNE (17) - GOVAERTS (30).

En réalité l'intoxication accidentelle est rarement accidentelle et l'on pourrait considérer comme un homicide par imprudence le fait de ne pas mettre les enfants à l'abri des produits toxiques. L'aptitude d'un enfant à être victime d'un accident reste fonction de son éducation et les parents en portent la responsabilité.

Chapitre 8 - Conclusion

Les intoxications provoquées par la naphtazoline concourent à l'importance numérique que représentent les intoxications médicamenteuses accidentelles. Celles-ci se rencontrent essentiellement chez les enfants. Ils représentent 93 % des cas d'intoxication aiguë que nous avons observés avec notre produit et confirment ainsi largement ce fait.

Le risque d'accident est d'autant plus élevé avec la naphtazoline que plusieurs facteurs entrent en jeu et peuvent même s'associer. L'existence possible d'une hypersusceptibilité, la facilité d'un surdosage, la négligence vis à vis d'un produit considéré souvent comme inoffensif exposent en effet l'enfant au danger de l'intoxication aiguë.

On sait que les intoxications médicamenteuses accidentelles peuvent être facilement supprimées et ainsi la moitié environ des intoxications seraient évitées. En ce qui concerne la naphtazoline il s'agit avant tout, en plus des mesures préventives générales, d'une question d'éducation aussi bien des médecins que des parents et des malades. Actuellement les pédiatres sont avertis de la question mais bien des médecins ignorent encore le danger. Il s'agit de répandre dans le public la notion que les gouttes nasales ne représentent pas une médication inoffensive que l'on est en droit de prescrire soi-même.

Mais heureusement pour compenser cette ignorance il se trouve que ces intoxications, malgré leur caractère fréquent de gravité ont une issue pratiquement constamment favorable. Si de petites quantités de naphtazoline suffisent parfois pour provoquer les tableaux les plus alarmants, il faut par contre des quantités relativement importantes pour entraîner le décès du malade. Nous parlons de quantités relatives en ce sens bien sûr que pratiquemmentcette dose léthale est difficilement réalisable et que seules des conditions exceptionnelles telles que des erreurs de préparation peuvent apporter cette dose à l'organisme.

Le diagnostic de l'intoxication accidentelle par la naphtazoline se fait facilement du moment que l'on connaît les propriétés pharmacodynamiques de ce produit. Les manifestations observées relèvent la plupart du temps directement de ces propriétés. En effet les propriétés originales de la naphtazoline par rapport à d'autres sympathomimétiques font que l'on est aussi facilement déroute si l'on ignore ses composantes que rapidement éclairé si on les connaît.

L'existence dans l'enfance d'une hypersusceptibilité à la naphtazoline que l'on ne peut prévoir peut réduire théoriquement la responsabilité du médecin qui prescrit le produit. Il existe cependant une responsabilité par imprudence du médecin et des parents qui ne prennent pas toutes les mesures pour éviter les intoxications. Mais avant tout cette hypersusceptibilité doit être connue et il ne faut pas administrer des gouttes nasales à la naphtazoline aux enfants de moins de cinq ans. Il faudrait également revoir les concentrations des solutations pédiatriques qui devraient être beaucoup moins fortes.

L'intoxication accidentelle par la naphtazoline est certainement beaucoup plus fréquente qu'on ne le pense. La fréquence des faux diagnostics établis lors des formes graves laisse à penser que les formes légères où bien souvent seuls quelques signes d'intoxication sont présents ne sont jamais diagnostiquées.

A côté de ces intoxications aiguës nous trouvons des intoxications chroniques. Ainsi la privinomanie est une toxicomanie bien involontaire car si elle existe en fait c'est que le malade ignore que les effets qu'il ressent sont dus à la naphtazoline.

Tous ces caractères font que la naphtazoline est un produit dangereux dont il faut connaître les propriétés particulières. On évitera ainsi à des malades bien des désagréments qui, s'ils entraînent rarement des conséquences néfastes, seront souvent source de grandes inquiétudes d'autant plus que dans la plupart des cas ce sont des enfants qui en sont les victimes.

Chapitre 9

Rapport des cas de la littérature.

I.- Cas de surdosage ou d'hypersusceptibilité.

Résumé selon l'ordre chronologique.

Observation 1 (WARING 1945) (91)

Il s'agit d'une fillette de 7 ans présentant une rhinite vasomotrice. La thérapeutique instaurée est de 5 gouttes de chlorhydrate de Privine à 0,1 % dans chaque narine 3 x par jour. Après chaque administration la malade devient somnolente et divague pendant plusieurs heures. Après l'arrêt des gouttes elle ne présente plus aucun signe anormal.

Observation 2 (WARING 1945) (91)

Il s'agit d'un nourisson de 3 mois, femelle, présentant une rhinite aiguë. Le médecin prescrit 2 gouttes d'une solution de chlorhydrate de Privine à 0,05 % dans chaque narine toutes les 4 heures. Après chaque instillation elle dort environ 8 heures de sorte qu'ordinairement la drogue n'est administrée que toutes les 8 heures. Une fois elle resta même endormie pendant 24 heures après avoir seulement reçu 2 gouttes de solution.

Observation 3 (GREENBLATT 1947) (31)

S.F. est né le 10 janvier 1947. La période post-natale est sans particularité mais l'histoire familiale révèle une hypersusceptibilité à la naphtazoline chez le frère du malade. Le 10 mars 1947 on lui donne 3 gouttes de Privine à 0,05 % dans chaque narine pour une rhinite. Une demi-heure après sa mère remarque qu'elle ne peut plus le réveiller. L'examen fait peu après le trouva pâle et complètement flasque. La respiration était superficielle, N = 30 / minute. Plusieurs fois par minute il jetait sa tête d'un côté et avait une respiration à type de gasp ; le rythme cardiaque était à 1oo / minute ; la température rectale oscillait

entre 36°6 et 37°3. On pouvait réveiller suffisamment l'enfant pour qu'il poussât un cri. On injecta 0,2 cc de coramine et on l'hospitalisa. On lui administra un mélange de 95 % d'oxygène et 5 % de CO_2ainsi que 0,1 cc d'adrénaline à 1 pour 1000. A aucun moment il n'était cyanosé et criait vigoureusement 1/2 heure après l'admission. Il existait encore une léthargie et un gasping intermittent. Les signes diminuèrent graduellement, 3 heures après l'admission il était capable de prendre sa prescription et au bout de 6 heures tous les signes anormaux avaient disparu. Les examens complémentaires étaient normaux à part l'anémie.

Observation 4 (GREENBLATT 1947) (31)

E.P. est le frère du précédent. Il était né le 26 octobre 1944 avec les malformations suivantes : gueule de loup et aspect mongoloïde du visage avec souffle cardiaque. A l'âge de 1,5 mois il développa une rhinite pour laquelle on lui donna 3 gouttes de Privine à 0,05 % dans chaque narine. Peu après sa mère nota qu'il devenait flasque et qu'il respirait difficilement. L'examen ne révéla aucune anomalie. On l'hospitalisa immédiatement, on lui donna de l'oxygène et il récupéra en peu de temps ; les examens complémentaires urines - sang était normaux, à la radio du thorax on notait un gros volume cardiaque. A ce moment là le cas ne fut pas reconnu comme étant dû à une hypersusceptibilité à la Privine en raison des malformations congénitales. L'enfant mourut à l'âge de 4 mois.

Observation 5 (ARVOLA 1947) (2)

Il s'agit d'une fille de 3 mois dont la gestation et le développement étaient normaux.

Le 27 août 1946 à 16 h l'enfant semble bizarre, pleure, vomit les aliments puis se calme et devient somnolente ; l'enfant est hospitalisée à 19 h. Lors de l'examen l'enfant resta tranquillement allongée sur le dos, les yeux à demi fermés ; la respiration

était irrégulière avec des pauses de 5 à 10 secondes suivies de secousses inspiratoires durant 1 seconde puis expiration lente, arythmie respiratoire marquée allant de 120, lors de l'inspiration, à 60 pulsations par minute après la pause respiratoire. La température rectale était de 36°, la peau était pâle, le tonus musculaire nettement diminué et les extrémités étaient vraiment hypotoniques. Elle ouvrait les yeux lorsqu'on la deshabillait et se débattait, la coordination des mouvements étant nettement en dessous de la normale. Elle se rendormait rapidement ; la tension de la fontanelle antérieure était quelque peu diminuée, le regard brillant, les pupilles réagissaient faiblement à la lumière et le réflexe cornéen était faible. Les réflexes ostéo-tendineux étaient vifs et symétriques. Il y avait un signe de Babinski à droite. Pendant quelques heures l'état s'aggrava encore en dépit du lavage gastrique ; seules les bouillottes d'eau chaude purent augmenter la température et la maintenir. L'enfant ne réagissait plus aux stimulations externes, le réflexe cornéen disparut complètement, les pauses respiratoires s'allongèrent à 10 et 15 secondes et pendant celles-ci le pouls qui avait grimpé plus faiblement diminuait pourêtre à la fin de la pause à moins de 30 battements/minutes.

8 à 10 heures après le début de la symptomatologie l'état commence à s'améliorer petit à petit; 15 heures après les signes étaient nettement améliorés. Les symptômes avaient disparu 24 heures après leur installation mais l'enfant était encore un peu somnolente et instable.

Les examens complémentaires étaient sans particularités si ce n'est une leucocytose à 14000.

L'anamnèse révéla qu'on avait administré à l'enfant pour sa rhinite pendant quatre jours une à deux fois par jour une à deux gouttes de chlorhydrate de naphtazoline. On lui avait instillé le jour de l'accident huit gouttes à la fois deux heures et demie avant les premiers symptômes.

Observation 6 (HOUSE 1948) (39)

Il s'agit d'une fillette de cinq ans qui avait été hospitalisée pour un état semi-comateux durant à ce moment là depuis vingt heures environ. La mère était infirmière. Deux jours avant l'admission elle avait administré à sa fille deux gouttes de Privine de concentration inconnue dans chaque narine en raison d'un nez bouché. Le nez se déboucha mais une heure à une heure trente plus tard l'enfant devint somnolente et la mère l' alita. Elle eut du mal à la réveiller deux heures après. Son pouls était à 68 pulsations par minute et elle se plaignait de vagues douleurs abdominales. La somnolence dura encore deux heures.

Le lendemain soir à vingt heures quinze elle lui administra à nouveau une goutte de la solution de Privine dans chaque narine et la mit au lit. A vingt deux heures elle secoua l'enfant, la trouva apparamment bien endormie mais avec les yeux ouverts. Sa peau était froide, il était difficile de la réveiller et son pouls était à 50 pulsations par minute. On l'hospitalisa à vingt deux heures quarante cinq, son pouls était à 44. Tous les examens complémentaires étaient normaux (la tension artérielle n'est pas signalée). On lui administra de la caféine.

Le lendemain elle était toujours semi-comateuse et présentait un myosis. On la transféra dans un service de contagieux. La ponction lombaire était normale ainsi que les autres examens. L'après-midi on la transféra au White Mémorial Hospital toujours dans un état semi-comateux. Elle dormit toute la nuit d'un sommeil paisible. Le lendemain matin elle se réveilla et sembla parfaitement normale et on la laissa regagner son domicile.

Observation 7 et 8 (OWENS 1949) (75)

Deux infirmières, J.K. 23 ans et E.D. 22 ans prirent froid en mars 1949. Pendant plusieurs jours elles se traitèrent elles-mêmes avec des gouttes nasales de Privine. Le même matin, pour obtenir une amélioration, chacune mit deux comptes-gouttes pleins d'une solution de Privine à 0,1 % dans chaque narine, soit un total d'environ quatre cc dans chaque cas.

E.D. eut de courtes vagues de chaleur dans le visage pendant vingt minutes. Environ une heure et demie après l'instillation chacune fut prise de vertiges, commença à transpirer, devint faible et eut froid avec une soif intense. Elles notèrent que leur pouls était plus lent que d'habitude. A onze heures il était à 36 pulsations par minute mais avec un rythme normal. La tension artérielle de J.K. était à 110 pour la maxima tandis qu'on n'arriva pas à déterminer la minima. Chez E.D. la tension artérielle était à 110/70.

Les deux femmes étaient faibles et rapidement essoufflées. Leur température orale était normale. On leur administra 65 mg de caféine per os, et il y eut une amélioration des troubles subjectifs. Les deux prirent leur repas mais à midi J.K. était très faible et avait très soif, elle était couverte de sueurs froides, alors que E.D. se plaignit d'une certaine dyspnée et d'une sensation de tension sous-sternale. Leur pouls était toujours à 36 et les deux femmes étaient assez pâles. On leur donna de l'oxygène par masque, de la caféine par voie parentérale. La faiblesse de J.K. et la dyspnée d'E.D. s'améliorèrent et l'oxygène fut arrêté après une heure environ. Leur pouls demeura à 36 pulsations par minute mais la tension artérielle de J.K. monta à 175/80, descendant ensuite progressivement après plusieurs heures.

Les deux malades demeurèrent parfaitement conscientes, ne montrèrent aucune atteinte cérébrale. Le reste de l'examen était négatif ainsi que les examens complémentaires sauf pour l'électrocardiogramme qui dans les deux cas montra une bradycardie sinusale. De surcroît le tracé de E.D. avait une onde T inversée en CF_4 qui se normalisa les jours suivants.

Jusque dans la soirée leur pouls resta lent et elles demeurèrent faibles et couvertes de sueurs. J.K. continuait à se plaindre de soif et les deux de céphalées. Le lendemain leur pouls était entre 56 et 74 pulsations par minute et leur tension artérielle était normale. Le lendemain les deux femmes furent libérées.

Observation 9 (GUILLIEN 1951) (33)

Le 6 mars 1950 une mère affolée amène un gros garçon de 13 mois couvert de sueurs profuses qui laisse dodeliner sa tête au hazard des mouvements. L'auteur est frappé par sa pâleur extrême et par l'intensité de sa prostration. Il ne réagit qu'à peine aux stimulations extérieures en entr'ouvrant les paupières qu'il referme aussitôt en laissant retomber sa tête. Les mains et les pieds sont froids, presque glacés et la température est à 36°. L'aspect de l'enfant est alarmant et à part que le nez et le pharynx soient congestifs on ne trouve rien d'autre.

De l'anamnèse il ressort que le 4 au soir, l'enfant étant enchifrèné, la mère a mis dans chaque narine 3 à 4 gouttes de Privine dont elle se servait pour elle-même. Puis elle a couché l'enfant. Le lendemain elle continue les mêmes soins ; dans la matinée le bébé reste allongé dans son lit, immobile, les yeux mi-clos ; il est abattu, ne répond pas, refuse de se lever, d'ouvrir la bouche pour boire. Il est en sueurs et pourtant les extrémités sont froides ; la température rectale est de 36°4. Il y a une acalmie qui ne dure pas et l'abattement réapparait ; aussi la mère reprend elle son traitement. Les mêmes phénomènes se reproduisent dans l'après-midi avec la même allure cyclique. Le 6 au matin l'enfant est hospitalisé. La médication est suspendue et aussitôt tout rentre dans l'ordre.

Observation 10 (GUILLIEN 1951) (33)

La petite Roselyne T. est une belle enfant de 18 mois.

Le 12 mai 1950 à midi, bien que légèrement enrhumée, elle mange bien. A 13 heures, en la couchant, sa mère, faute d'autre médicament, et malgré l'interdiction formelle de l'auteur, instille 3 à 4 gouttes de Privine dans le nez de l'enfant. A 14 h 30 elle appelle l'enfant qui ne réagit pas. Roselyne est d'une pâleur cireuse ; couverte de sueurs, les mains sont glacées. Ne répondant qu'à peine, elle regarde avec des yeux mornes, "des yeux morts qui vacillent", selon l'expression de la mère. Tirée hors du lit, elle ne peut se tenir debout et reste prostrée sur le sol.

A deux reprises la température est à 36°2. L'auteur la voit à 18 heures : la température est remontée à 36°9. Toujours abattue, l'enfant commence à réagir aux paroles et autres sollicitations extérieures. L'examen somatique est négatif ; on note seulement un rhino-pharynx congestif. Sans traitement la phase alarmante est terminée dans la soiree.

Observation 11 (MARGAIRAZ 1958) (59)

La jeune Caroline, âgée de vingt mois, est hospitalisée d'urgence à l'hôpital des Enfants-Malades,le 23 février 1956. Elle est rapatriée par avion de Yaoundé (Cameroun) pour suspiction de tumeur cérébrale.

Histoire clinique : le 19 février1956, l'enfant, jusque là en parfait état de santé, fait une rhino-pharyngite banale. Elle reçoit des suppositoires de pénicilline et des gouttes nasales de Bacitracine (nitrate de naphtazoline à 0,05 %). En 48 heures tout semble rentré dansl'ordre. Mais au bout de quelques jours la mère s'inquiète de la pâleur de l'enfant qui présente un état de somnolence marqué, reste immobile durant des heures et refuse de se lever. En 24 heures cette somnolence aboutit à un véritable coma avec sueurs profuses et hypothermie. Le médecin appelé constate une inconscience quasi totale, un faciès livide, un refroidissement des extrémitées ; il note une raideur de la nuque avec signe de Kernig et adresse l'enfant à l'hôpital militaire de Yaoundé. Les divers examens complémentaires qui y sont pratiqués sont tous normaux.

Devant la gravité du tableau clinique l'enfant est rapatriée d'urgence dans la métropole au bout de 48 heures. Elle entre dans le service du Professeur Thieffry le 23 février. Dans le service en constate la pâleur importante, une somnolence plus qu'un coma ; la température est normale ainsi que le pouls et la tension artérielle. L'état général est parfaitement conservé, il n'existe aucun signe méningé,l'examen neurologique est strictement négatif. On note seulement que l'enfant est très somnolente et ne peut se tenir debout.

Le diagnostic d'intoxication est d'emblée suspecté. Les parents déclarent que l'enfant a reçu pendant trois jours des gouttes nasales de Bacitracine. Les divers examens pratiqués sont normaux. Les troubles de la conscience s'estompent progressivement ; dès le lendemain l'enfant est plus présente et peut tenir debout. Le lendemain son état s'est encore amélioré, l'enfant marche mais présente une démarche instable et ébrieuse. Au quatrième jour d'hospitalisation l'enfant est strictement normale.

Observation 12 (BONIVER 1958) (7)

D. Maria, âgée de un mois et demi, entre en clinique le 4 octobre 1956. Il s'agit d'un prématuré du septième mois, PN 1950g. Deux jours après sa rentrée à domicile apparait une rhinite sèche et en l'espace de 24 heures se développe un tableau clinique s'aggravant rapidement. Il est caractérisé par de la somnolence, de la pâleur et enfin de dyspnée et de cyanose. Le médecin traitant l'envoie d'urgence à la clinique avec le diagnostic de bronchite capillaire. A l'admission les conditions générales sont extrêmement graves. La petite est dans un état léthargique ; une cyanose est évidente, particulièrement marquée au visage et aux extrémités, cyanose qui s'exacerbe pendant les fréquentes apnées. La respiration est ralentie (14 cyc. par minute), superficielle, prédominant au diaphragme. La peau est froide (temp. corporelle 34°), humide. On dénote une hypotonie musculaire marquée. Le nez est obstrué, il y a une réduction du murmure vésiculaire, une bradycardie à 44 pulsations par minute. Les réflexes profonds sont absents.

On pense d'abord à une méthémoglobinémie vite exclue, puis à un état septique. La petite fut soumise à un traitement antibiotique énergique (tétracycline) et symptomatique (caféine, coramine, sympatol) ; en plus oxygénothérapie et respiration assistée, réchauffement, La symptomatologie grave se prolongea encore quelques heures puis la cyanose régressa et le rythme respiratoire se normalisa. Le deuxième jour elle quitta la clinique.

Mais le lendemain elle revint avec un tableau superposable. On réussit à savoir qu'avant les deux épisodes on avait pratiqué des instillations endonasales de Corizzina à la dose de 3 gouttes par narine répétées deux fois dans un intervalle de trois heures. Les signes étaient apparus de suite après l'instillation. La deuxième fois la petite se réveilla seulement après dix heures.

Observation 13 (BONIVER 1958) (7)

D.A., âgée de onze jours, présentait une rhinite sèche. Le jour de l'admission on lui avait administré 3 à 4 gouttes de Vasopressine par narine, trois fois dans l'intervalle de trois à quatre heures. Déjà après la première administration du médicament la petite devint somnolente, pâle, froide et on nota une baisse de la succion. Puis apparut une respiration ralentie avec des pauses parfois prolongées. Le médecin la fit hospitaliser pour bronchiolite.

A l'examen en plus des signes précédents, on note une température à 35°2, une hypotonie musculaire marquée ; la petite est profondément assoupie. La respiration, 12 cycles par minute, est superficielle avec de longues pauses, au point qu'il faille craindre pour la vie de l'enfant.

Pendant les crises d'apnée il apparait une cyanose au visage et aux extrémités. Le pouls est à 64, la tension artérielle à 140 mmHg; Il y a une faible mydriase. Le diagnostic d'intoxication à la naphtazoline est posé. De suite on pratique une oxygénothérapie un réchauffement et on administre de la caféine à dose élevée et répétée (3 ctg x 2). Après une heure il y a un début de normalisation du rythme respiratoire, la stupeur s'atténue. A la cinquième heure il ne persiste que la somnolence et à la dixième heure plus qu'une légère pâleur ainsi qu'une modeste hypotonie musculaire. L'enfant sort le quatrième jour.

Observation 14 (BONIVER 1958) (7)

Il s'agit d'un nourisson de onze mois et demi B. ADRIANO ; trois heures avant son admission il avait reçu 3 à 4 gouttes de Corizzina (naphtazoline à 0,1 %) par narine. Un quart d'heure plus tard il présentait une agitation, une tachycardie et devint rapidement somnolent, hypothermique et extrêmement pâle. L'enfant fut hospitalisé pour collapsus circulatoire.

A l'entrée l'examen révèle une torpeur profonde, un abandon musculaire complet, il n'y a pas de réaction aux stimulations douloureuses. Le pouls est à 60 pulsations par minute, plutôt faible, la respiration à 20 cycles par minute. Les mouvements respiratoires sont irréguliers à type de gasping, il y a de longues apnées. La tension artérielle est à 170/130. La température rectale est à 35°5. La peau est pâle, froide, les mains et les pieds sont cyanosés et humides. Par ailleurs l'examen ne montre rien de particulier si ce n'est à l'auscultation cardiaque des bruits sourds et à l'examen neurologique des réflexes ostéotendineux faibles, un réflexe cornéen faible ; les pupilles sont en mydriase, réagissant faiblement à la lumière. Il n'y a pas de signes méningés.

On formule le diagnostic d'intoxication par la naphtazoline. On administre de la caféine (5 ctg x 3). Après une heure le pouls et la respiration augmentent de fréquence (80 et 18) mais l'enfant reste somnolent et pâle. La tension artérielle reste élevée et diminue après quelques heures seulement. Après dix heures la somnolence disparait et le petit est vivace et a de l'appétit. Trois jours plus tard il quitte le service.

Observation 15 (BONIVER 1958) (7)

Il s'agit d'un nourisson de vingt jours F. Silvana, pesant 2850 g. Depuis quatre jours elle présentait une rhinite sèche et des difficultés à la succion. Le soir avant son admission, sur les conseils du médecin général on lui administra 2 gouttes de Vasostérone (naphtazoline à 0,1 %) répétées deux fois à distance de trois heures.

Peu après la petite s'agita et devint fastidieuse ; puis apparut une somnolence de plus en plus profonde accompagnée de pâleur, d'hypotonie musculaire et successivement la respiration devint superficielle et irrégulière. On formula le diagnostic de "collapsus circulatoire".

A l'admission l'état général semble compromis. Il existe une profonde léthargie. L'enfant présente une pâleur diffuse, une cyanose des lèvres et des extrémités qui augmente lors des crises d'apnée. La peau est froide, humide, la température corporelle est de 35°2. L'hypotonie musculaire est marquée. Le pouls bat à 54 par minute, la tension artérielle est de 140 mm de Hg. La respiration est irrégulière avec de longues pauses, le rythme est de 14 par minute. Il y a une légère mydriase. Par ailleurs il existe une légère diminution du murmure vésiculaire et au point de vue neurologique une hyporéflectivité marquée.

On formule le diagnostic d'intoxication par la naphtazoline, on administre de la caféine (3 ctg x 2), on réchauffe l'enfant et on l'oxygène. On pratique une respiration artificielle lors des apnées.

Pendant deux heures l'état resta grave puis les signes disparurent sauf la somnolence. Quatre heures après le début il n'y avait plus de symptomatologie ; trois jours plus tard l'enfant quitta le dervice.

Observation 16 (BONIVER 1958) (7)

Il s'agit d'un nourisson de un mois. F. Maria. Le jour de l'admission on lui administra, en raison d'un refroidissement, 3 gouttes par narine de Corizzina et ceci deux fois à trois heures d'intervalle. Déjà deux heures après la première administration la petite devint fastieuse, pâle et successivement abattue et somnolente. Après la seconde administration la pâleur et la somnolence s'accentuèrent notablement et la petite devint hypothermique, hypotonique et commença à présenter une bradypnée avec des pauses respiratoires assez prolongées. On formula le diagnostic de collapsus circulatoire.

A l'admission les conditions sont graves. La peau est froide avec des marbrures des membres inférieurs, la respiration est à 16 cycles par minute, irrégulière, avec des pauses prolongées, augmentant la cyanose des lèvres et des extrémités. Par ailleurs l'examen montre une lègère diminution du murmure vésiculaire, une légère mydriase bilatérale, une hyporéflectivité, une motilité passive exagérée.

On formule le diagnostic d'intoxication par la naphtazoline et on administre par trois fois 3 ctg de caféine toutes les trentes minutes ; on met l'enfant sous la tente à oxygène et on le réchauffe.

Le tableau clinique resta invariable pendant toute la première heure puis on nota rapidement la régularisation de tous les signes. Après huit heures de sommeil profond la petite se réveilla, il persista une légère pâleur et une certaine hypotonie musculaire. Après douze heures elle était parfaitement normale et quatre jours plus tard elle quitta le service.

Observation 17 (BONIVER 1958) (7)

Il s'agit d'un nourisson de huit mois qui présentait un refroidissement. La veille de son admission le médecin lui prescrivit des nébulisations de Néomicil (naphtazoline à 0,1 %). Après la deuxième nébulisation le petit Claude F. devint d'abord extrêmement agité et hyperesthésique puis apathique et somnolent.

A l'admission il est pâle, hypotonique, la peau est froide, la température corporelle est de 35°2. La respiration est régulière mais ralentie (18 cycles minute). Le pouls est à 68pulsations minute, la tension artérielle est de 120 mm Hg. Les pupilles sont en légère mydriase, il existe une hyporéflectivité profonde, l'enfant réagit très faiblement aux stimulations se rendormant de suite.

Il s'agit d'une forme légère d'intoxication par la naphtazoline. On lui administre de la caféine et des bouillottes chaudes. L'enfant est revu deux jours plus tard parfaitement normal.

Observation 18 (COLOMBO et PILOTTI) (20) - 1959 -

Il s'agit d'une fille âgée de sept mois. Une demi-heure environ avant son admission, peu après avoir reçu une instillation nasale de quelques gouttes d'une solution à 0,1 % de naphtazoline et à 0,1 % de pantocaine, l'enfant a présenté subitement une pâleur, avec hypotonie musculaire ainsi qu'une notable somnolence et un refroidissement des extrémités. Elle a été hospitatisée d'urgence à onze heures.

L'examen montre une enfant de 8250 g extrêmement pâle, avec une peau froide et humide et une respiration superficielle. Il n'y a pas de cyanose mais le pouls n'est pas perceptible ; il existe un état stuporeux qui peut être partiellement interrompu par de violentes stimulations. L'aire cardiaque est normale, la fréquence des battements cardiaques est de 60 par minute ; la tension artérielle est imprenable.

A 14 heures l'auscultation cardiaque met en évidence une arytamie aiguë que l'nn ne peut pas préciser plus et qui dure plusieurs heures. Le pouls augmente de fréquence graduellement pour atteindre 90 à la minute vers 19 heures. La somnolence, par contre, ainsi que l'extrême pâleur et les sueurs, persistent jusqu'à 6 heures le lendemain matin. A partir de ce moment là,la symptomatologie régresse et le lendemain l'enfant est vivace ; les bruits cardiaques sont bons, la température rectale était à l'entrée à 36°2, elle oscille les trois jours suivants entre 37°2 et 38°. Le cinquième jour l'enfant quitte le service.

Les examens complémentaires pratiqués ont donné les résultats suivants : le premier jour une radiographie du thorax met en évidence une hypertrophie du thymus dont l'opacité déborde dans le champ pulmonaire gauche. L'ECG à 17 heures montre une arythmie sinusale ; par moment on observe des altérations de la morphologie de l'onde atriale attribuable à une variation du point de départ du stimulus (wandering pace maker), les autres examens, urines, sang sont normaux.

L'enfant a été traitée avec des analeptiques (coramine, camphre, caféine), de l'adrénaline, des extrait corticaux surrénaliens, de l'oxygène, pendant les deux premiers jours. L'évolution est sans particularités.

Observation 19 (COLOMBO - PILOTTI) (20) - 1959 -

En raison d'une rhinopharyngite une mère soumit sa fille de 5 ans, vers 7 h du matin, à une instillation unique d'un produit contenant de la naphtazoline à 0,1 %. A 7 h 30 l'enfant prit sa collation et immédiatement après devint pâle, transpira, et présenta une somnolence et une bradycardie à 66 par minute. On la traite avec de la coramine et de l'huile camphrée mais la symptomatologie persista jusqu'à 18 h. Le lendemain matin l'enfant était complètement guérie.

Observation 20 (COLOMBO - PILOTTI) (20) - 1959 -

Il s'agit d'une enfant de 5 ans 1/2 atteinte depuis 3 ans environ de crises graves récidivantes d'asthme bronchique et d'une hypertrophie du thymus résistant à la roentgenthérapie. A l'occasion d'un épisode fébrile avec rhinopharyngite un oto-rhino-laryngologiste lui prescrit desinstillations triquotidiennes d'une préparation commerciale contenant des sulfamides, de la néomycine et de la naphtazoline à 0,1 %. La première instillation est effectuée par la mère à 18 heures. A 21 heures elle appela d'urgence le médecin parce que la fillette présentait depuis une demi-heure environ de la pâleur, des sudations profuses, des tremblements et une asthénie profonde avec tachycardie. La symptomatologie s'atténua ensuite et disparut au bout de 6 heures environ après qu'on l'eût traitée avec du "sympathol" et des corticoïdes. Le jour suivant, à la suite d'une instillation du même médicament, au bout de 2 heures la même symptomatologie mais plus atténuée réapparut pour une durée d'une heure. La thérapeutique suspendue, les épisodes ne se renouvelèrent pas.

Observation 21 (VIGORELLI) (90) - 1960 -

F. Milena âgée de 8 mois fut admise d'urgence le 11 octobre 1958 avec le diagnostic d'état subcomateux de nature à déterminer.

Depuis quelques jours elle était atteinte de rhinite et de catarrhe des voies respiratoires supérieures, sans température. Depuis le matin elle présentait une profonde somnolence aves sudation, pâleur et hypothermie. Le médecin la visita vers midi et la fit hospitaliser. L'enfant en bon état de développement et de nutrition présentait à l'entrée une léthargie, une hypotonie musculaire complète, une pâleur, une cyanose des lèvres, des sudations froides, une hypothermie cutanée à 35°, des pupilles en mydriase avec une faible réaction à la lumière, une hyporéflectivité superficielle et profonde, des bruits cardiaques faibles et bradycardiques. Par ailleurs les autres appareils étaient normaux. On pratiqua une injection de Mycorène à laquelle elle réagit faiblement ; on la mit sous une tente à oxygène, avec des bouillottes chaudes ; elle se réveilla tard dans l'après-midi, présentant encore par la suite un état de somnolence mais sans reprise de l'état de "collapsus". Les examens complémentaires ne montrèrent qu'une légère glycosurie.

Après quelques jours d'observation on la laissa partir avec le diagnostic imprécis de "collapsus".

Voir observation suivante.

Observation 22 (VIGORELLI) - (90) - 1960 -

Un mois plus tard le même médecin que celui de l'observation précédente fit admettre un enfant de 12 mois qui présentait le même tableau ; mais cette fois-ci il signala que l'état d'hypnose et de collapsus était apparu une demi-heure après que la mère eut instillé dans le nez de l'enfant, en position couchée, de la GRAMIXINA (une préparation contenant de l'hydrocortisone, de la polymyxine et de la naphtazoline) avec un nébulisateur en plastic. Il avait fait cette même prescription pour l'enfant de l'observation précédente.

Soumis au même traitement l'enfant se réveilla au milieu de l'après-midi. C'est en faisant la relation entre les deux cas que le diagnostic d'intoxication par la naphtazoline fut établi.

Observation 23 (VIGORELLI) (90) - 1960 -

Il s'agit d'un nourisson âgé de 3 1/2 mois. A l'occasion d'un refroidissement, la mère, suivant les conseils du pharmacien, instille le matin à sa fille, en position couchée, du DELTARINOLO préparation contenant de la prégnénolone, de l'éphédrine, et de la naphtazoline) avec un atomiseur en plastic. La petite, seulement agitée durant la journée, tomba dans une somnolence profonde et présenta de la pâleur, des sudations froides, de l'hypothermie; elle fut réveillée péniblement à midi mais refusa le repas et se rendormit immédiatement.

Appelé par les parents alarmés, l'auteur vit la petite tard dans l'après-midi quand elle commençait à se remettre ; l'injection d'un analeptique suffit à dissiper complètement la symptomatologie. A la suite de l'arrêt du Deltarinolo le phénomène ne se reproduisit plus.

Observation 24 (TOLENTINO) (89) - 1961 -

Il s'agit d'un enfant de 7 ans qui présenta une asthénie, une pâleur, une somnolence, avec hypothermie, un état de pseudo-collapsus. Il avait seulement pris du Deltarinolo contenant de la naphtazoline à 0,125 %. Le père, médecin, se rendit compte qu'il avait administré la dose pour adulte. La symptomatologie a disparu rapidement.

Observation 25 (TOLENTINO) (89) - 1961 -

Il s'agit d'un enfant de 7 ans suivi par son médecin pour dysmétrie et adiadococynésie (incompatibilité rhésus à la naissance). Un jour le médecin est appelé par la mère parce que le garçon présentait de temps en temps des crises de pâleur et de somnolence prolongée ; il ne pouvait alors plus parler et manifestait des signes de souffrances accompagnées de bradycardie. Entre les crises il n'y avait rien de particulier. L'enfant recevait de nombreux médicaments entre autres des nébulisations de Deltarinolo, seul médicament non suspecté par les parents. Les symptomatologie a disparu rapidement.

Observation 26 (SEGNANI) (82) - 1962 -

Il s'agit d'un nourisson de 21 jours R. Roberto. Il n'y a rien de particulier à signaler jusqu'à 2 jours avant l'admission quand l'enfant commença à présenter une rhinite et un modeste mouvement thermique (37°5). Il fut soigné au début avec des antithermiques et ensuite avec des instillations nasales d'une préparation imprécise (introductions fréquentes endonasales du médicament, environ toutes les 3 - 4 heures, sans contrôle particulier de la quantité instillée). De façon imprévue, peu avant l'entrée à l'hôpital, l'enfant devint pâle et commença à respirer avec difficultés périodiquement, présentant aussi des signes de prostrations et d'adynamie profonde ; si bien qu'il fut admis d'urgence avec le diagnostic de collapsus cardio-vasculaire.

A l'examen il pèse 3 000 g. La température corporelle est de 35°, l'état général est mauvais, lapeau pâle, froide et humide, il y a une hypotonie musculaire marquée et une somnolence importante, l'enfant ne réagit pas à l'examen ni aux injections ; les pupilles sont en mydriase avec aréflexie ; la respiration est dyspnéique, il y a une bradypnée de 14 cycles par minute, une cyanose des lèvres et des extrémités ; le pouls est irrégulier avec un rythme de 104 à la minute, la tension artérielle est à 110. Par ailleurs on ne relève qu'une légère diminution des réflexes ostéotendineux.

Une heure environ après l'entrée à l'hôpital on apprend que le médicament utilisé pour la rhinite était à base de naphtazoline en solution à 0,05 %.

On formula le diagnostic d'intoxication aiguë par la naphtazoline et on pratiqua un traitement à base d'analeptiques, d'oxygène, et de vessies d'eau chaude. L'enfant commença à se remettre 3 heures après l'admission. Seulepersista une somnolence et 8 heures après tout était normalisé.

Observation 27 (SEGNANI) (82)- 1962 -

Il s'agit d'un nourisson de 18 mois R. Giovanna, visité à domicile par l'auteur à l'appel du père médecin. Il n'y avait rien de pathologique jusqu'à 48 h. avant la visite quand la petite présenta des

mouvements fébriles modestes (38°) accompagnés d'un intense refroidissement. L'enfant fut soignée avec des antithermiques et avec des instillations nasales d'un médicament en solution huileuse. Quelques heures plus tard on utilisa un autre médicament à base de naphtazoline à 0,1 % par nébulisation nasale. Subitement, après une courte période d'agitation, l'enfant tomba dans le coma avec une pâleur diffuse, des sueurs froides, un visage cyanosé, de la dyspnée.

A l'examen la petite présentait une température à 35°2, un mauvais état général, elle n'avait aucune réaction lors de l'examen ; les pupilles étaient en mydriase ; il y avait une bradycardie à 70 pulsations par minute, une bradypnée, une dyspnée, 14 mouvements respiratoires par minute ; par ailleurs il y avait une hypotonie musculaire marquée, une hyporéflectivité tendineuse légère.

La symptomatologie fut attribuée à une intoxication aiguë par la naphtazoline. On s'était servi en fait d'une solution pour adulte, sans possibilité d'un dosage limité, le médicament étant contenu dans un nébulisateur en plastic. On administra de la caféine, on réchauffa le corps, on administra de l'oxygène. La petite commença à se remettre après environ 4 heures et progressivement la température corporelle, la respiration, la couleur des téguments se normalisèrent. Après environ 10 heures l'enfant était en bonne condition.

Observation 28 (SEGNANI 1962) (82)

Il s'agit d'un nourisson de vingt mois C. Adriana ; elle a été apportée à la consultation du père médecin parce qu'elle avait présenté brusquement une pâleur marquée, une adynamie, un état comateux, une bradycardie, une dyspnée, une mydriase. On la secourut immédiatement à domicile avec des analeptiques. On trouva que le jour précédent la petite avait présenté un écoulement abondant des narines et que la nuit précédant immédiatement l'observation de l'auteur, en raison de la notable difficulté de la respiration nasale, on lui avait fait quelques instillations d'une préparation à base de naphtazoline en solution imprécise. Après un

soulagement immédiat, la petite commença à s'agiter et bientôt présenta le tableau clinique ci-dessous.

A l'examen elle présentait une température à 35°5, une discrète obnubilation, une réaction torpide aux stimulations ambiantes, une pâleur avec subcyanose des lèvres et des extrémités, des bruits cardiaques bien frappés avec une accentuation du deuxième bruit, un pouls à 80 par minute ; la tension artérielle était de 125 / 75, le rythme respiratoire était de 18 cycles par minute, à caractères périodiques. Elle présentait également des sueurs froides, une hypotonie musculaire généralisée, une hyporéflectivité tendineuse évidente, une mydriase. En 4 heures elle reprit son état normal avec la même thérapeutique que dans l'observation précédente.

Observation 29 (MALCHAIR 1962) (58)

Une petite fille de sept mois est amenée à 11heures le samedi 7 avril 1962 par le médecin et les parents parce-que, depuis 9 heures du matin, elle est très somnolente, extrêmement pâle, "comme un linge", sa peau est froide. A l'admission cette enfant est intensément pâle, refroidie, inconsciente. Elle pèse 7040 g. Sa température atteint à peine 37°. Elle est inerte, son hypotonie est généralisée, sa nuque ballante. Il est impossible d'obtenir les réflexes ostéo-tendineux et les réflexes cutanés ; elle ne réagit que très peu aux excitations extérieures. On ne trouve pas de signes méningés. Les yeux sont révulsés, le myosis est serré ; on n'obtient pas de réflexes pupillaires à la lumière. Les réflexes ciliaires et cornéens sont présents.

Le rythme respiratoire est régulier (32 mouvements par minute) et d'amplitude normale. Le pouls est très irrégulier, inégal ; la fréquence cardiaque est de 60 pulsations par minute. La tension artérielle est de 90/70. La peau est d'une blancheur cireuse, les extrémités sont froides, non cyanosées. La peau et les muqueuses sont bien hydratées.

Devant la gravité de l'état de l'enfant, une thérapeutique d'urgence est instaurée : perfusion intra-veineuse de plasma, de liquide physiologique et d'hémisuccinate d'hydrocortisone. Les examens complémentaires sont négatifs.

La symptomatologie clinique reste alarmante pendant plusieurs heures, puis très rapidement, entre 17 et 18 heures, la température atteint 38°, le pouls oscille entre 80 et 90 pulsations par minute, les extrémités se réchauffent, la peau redevient de coloration habituelle, les pupilles se dessèrent.

A 18 heures tout est rentré dans l'ordre. L'anamnèse apprend que les parents ont administré de leur propre chef des gouttes dans le nez, une goutte par narine, par l'intermédiaire d'un compte-gouttes l'enfant étant couchée, le vendredi 6 avril à 22 h 30 et le samedi 7 à 8 heures. La solution contenait de la Privine en vrac dosée à 0,1 %

Observation 30 (ARTHIUS 1963) (1)

Il s'agit d'une enfant de sept ans sujette à des rhino-pharyngites fréquentes avec sinusites qui reçut pendant plus de huit jours une préparation nasale contenant de l'hydrocortisone associée à un vasoconstricteur. Sa pâleur devint si grave que son père, médecin, lui fit faire une numération, craignant une leucose. Cette même enfant atteinte de sinusite eut un jour une unique pulvérisation de Privine faite par un oto-rhino-laryngologiste. Dans la nuit elle fit un état de collapsus avec des troubles de la conscience, de la pâleur, avec des accès de sueurs et de l'hypothermie, la pâleur intéressa les téguments et les muqueuses ; l'enfant était d'une lividité impressionnante avec une moîteur de la peau.

Observation 31 (KONSENS 1965) (47)

Gérard S. 14 ans, est hospitalisé d'urgence pour un coma d'apparition brutale le 5 janvier 1965. Le 26 décembre 1964 l'histoire débute par une varicelle avec une fièvre à 39° pendant 24 heures.

L'évolution semble banale. On lui prescrit de la Chlorazoline (nitrate de naphtazoline à 0,05 %).

Le 5 janvier au matin, dix jours après le début de la varicelle, le jeune Gérard retourne au lycée. Durant le troisième cours il ressent une céphalée intense, progressive, et c'est au moment de la récréation qu'il perd brusquement connaissance. On signale l'importance de sa pâleur, l'absence de crises convulsives, de morsure de la langue et de perte d'urines.

A 15 heures on est en présence d'un garçon comateux ; ne répondant pas aux questions mais réagissant aux fortes incications. Les troubles de la conscience sont d'ailleurs variables d'un moment à l'autre et on note des phases de coma calme entrecoupées de périodes d'agitation. L'examen neurologique montre des modifications du tonus allant de l'hypotonie à l'hypertonie sans aucune systématisation ; il existe une importante mydriase bilatérale et symétrique, sans abolition du réflexe photomoteur. Par ailleurs tout est normal. Parmi les examens complémentaires effectués saul l'électroencéphalogramme fait quelques heures après son entrée montre une dysrythmie lente, généralisée, noninfluencée par les stimulations, traduisant une souffrance encéphalique diffuse.

Spontanément on assiste à la régression spectaculaire des troubles au bout de quelques jours. Le lendemain matin, en effet, le jeune est parfaitement présent. Il existe une amnésie lacunaire complète portant sur la demi-journée précédente. Seule subsiste une mydriase bilatérale et la température est de 37°. La mydriase disparait en 48 heures mais l'évolution régressive des troubes électroencéphalographiques se fait plus lentement, la normalisation est objective le 11 janvier. L'enfant sort le 12 janvier. On avait discuté divers diagnostics et en particulier une encéphalite après la varicelle.

Rapports des cas de la littérature.

II.- Intoxication accidentelle par ingestion du produit ou par instillation spontanée pratiquée par l'enfant.

Observation 32 (Waring 1945) (91)

Waring, le premier, signale trois cas de somnolence après usage de Privine mais l'un d' eux et dû à une ingestion accidentelle du produit. Il s'agissait d'un garçon de 3 ans qui but une quantité non définie de chlorhydrate de Privine en solution à la concentration de 0,05 %, probablement 7 ou 8cc. Rapidement il devint somnolent et resta ainsi pendant plusieurs heures.

Observation 33 (GREENBLATT en 1947) (31)

Un garçon de 14 mois absorba environ 7,5 cc de Privine à 0,1 %. Il dormit pendant 12 heures et eut une température subnormale. Il fut traité avec de la caféine et de la chaleur et il récupéra complétement.

Observation 34 (HAINSWORTH 1948) (34)

Mais la première véritable observation nous est rapportée par HAINSWORTH en 1948. T.C. un garçon de 22 mois, fils d'un médecin, avait été admis au Babies Hospital le 24 juin 1946. L'accident était survenu 2 heures 30 minutes avant son admission ; les signes et les symptômes rapportés par le père étaient les suivants.

15 minutes après l'ingestion de la drogue, la patient demanda à boire, il but 90 cc d'eau ; 30' plus tard il devint irritable, agité, pleurait et apparemment souffrait. Le pouls à ce moment était à 130, 140 pulsations par minute. En l'espace d'une heure ses extrémités devinrent pâles et froides ; une pâleur faciale se développa également et il sombra dans une léthargie étant irritable lorsqu'il se réveillait. Le pouls variait alors de 60 à 80 pulsations par minute et était de

bonne qualité au poignet ; les bruits cardiaques au niveau de l'apex étaient frappés et réguliers.

Deux heures plus tard on nota une irrégularité respiratoire, un gasping inspiratoire était évident et onavait quelques difficultés à réveiller le malade. En route vers l'hôpital le malade devint inconscient, ses pupilles étaient dilatées régulières et égales et il existait un strabisme droit externe. La respiration était diaphragmatique, à type de gasping, elle était irrégulière et presque imperceptible. Dix minutes après son arrivée à l'hôpital, le malade s'éveilla suffisamment pour demander de l'eau.

L'examen à l'admission montra une température rectale de 36°1, le pouls était à 60 pulsations par minute, la fréquence respiratoire de 10 à 12 par minute et la tension artérielle était montée à 170/150. L'enfant pesait 13 kg et semblait bien développé et bien nourri ; la peau était pâle, froide et marbrée, les mains et les pieds étaient moîtes. Il n'y avait pas de cyanose ; l'enfant était conscient mais somnolent et ne répondait aux stimuli que par des pleurs ; la respiration était lente et profonde ; les pupilles étaient un peu moins qu'à moitié dilatées et répondaient à la lumière ; l'abdomen était souple, non tendu et l'on ne dénotait pas de spasme ; la pointe du foie était palpable au rebord costal droit sur la ligne médio-claviculaire ; la rate et les reins n'étaient pas palpables.

Les réflexes rotuliens étaient vifs, le réflexe achilléen était absent, le réflexe bicipital faible, le tricipital présent,ceci de façon bilatérale ; il n'y avait ni Babinski, ni signe de Kernig ou de Brudzinski.

Les examens de laboratoire donnèrent les résultats suivants :
G. R. 4,5 M.
G.B. 9000 avec 47 % de leucocytes polynucléaires
H.b. 12,4 g/100c

La densité spécifique de l'urine était de 102 g et le Ph à 6,5 ; il n'y avait pas d'albumine ni de sucre ou d'acétone ; leur couleur était verdâtre avec un sédiment vraiment lourd.

Le traitement à l'hôpital fut le suivant : on administra 0,12 g de caféine et de benzoate sodique par voie sous-cutanée et on mit l'enfant sous la tente à oxygène. Moins d'une heure après le début du traitement la vitesse du pouls et de la respiration s'accélérèrent. On arrêta l'administration d'oxygène.

La tension artérielle demeura élevée, avec un pouls faible jusqu'à 1 h 30 du matin, c'est-à-dire 9 heures après l'ingestion de la drogue ; la température demeura à 36°1 également jusqu'à cette heure et commença alors aussi à se normaliser. A 9 h du matin le malade était éveillé, alerte, capable de parler et avait de bonnes couleurs. On le garda en observation durant la journée et on le rendit aux soins de son père. Il n'y eut aucune séquelle.

Observation 35 (MEEKER 1948) (62)

D.B., un nourisson de 5 mois, fut admis à l'état de moribond le 14 mars 1948 à 21 h. Dix minutes plus tôt la mère avait entendu l'enfant suffoquer à la maison. Elle trouva la petite soeur de 4 ans en train d'alimenter l'enfant au compte-gouttes avec une solution de Privine à 0,1 % contenue dans une bouteille de 30 cc à demi-vide à ce moment là. La bouteille pouvait avoir été pleine, la mère n'était plus sûre d'elle.

L'examen montra un enfant en état de choc. La peau gris terne était froide et perlée de sueur, avec des marbrures de cyanose sur le corps et les membres. Il existait également une cyanose des lèvres et des ongles. Le corps était flasque, hypotonique, les yeux étaient fixés dans le cadrant supérieur droit ; les pupilles étaient de grandeur égale, ne réagissant pas à la lumière et avaient un diamètre d'environ 3 mm. Aucun réflexe ne pouvait être mis en évidence. La respiration était superficielle ; le pouls n'était pas palpable. De faibles mais réguliers battements cardiaques étaient audibles à la fréquence de 50 par minute.

L'enfant reçu 0,5 g de caféine et 2,5 g d'apomorphine par voie sous-cutanée. On pratiqua une respiration artificielle et de l'oxygène fut administré. La couleur des téguments s'améliora et l'enfant commença à présenter occasionnellement une respiration profonde.

Le temps expiratoire était quelque peu prolongé ; la tension artérielle était à 140 sur 90.

Durant l'hospitalisation, des périodes de pleurs de 2 à 3 minutes étaient suivies par un état stuporeux. Une respiration irrégulière était entrecoupée par des périodes d'apnée. La température rectale était de 37°. Il présentait des sueurs profuses et des vomissements.

Deux heures après l'admission le pouls était à 110 et la tension artérielle était redescendue à 90/60. L'oxygène fut alors arrêté après qu'on lui eût administré 200 cc de serum glucosé à 5 % par voie sous-cutanée ; 15 heures après son admission il était à nouveau en bonne santé.

Observation 36 (GILLEPSIE 1954) (29)

D.D. une petite fille âgée de 3,5 ans a été vue le 28 septembre 1953. Elle avait instillé à 14 h 30 dans ses narines une quantité inconnue, estimée à moins de 5 cc par sa mère, d'une solution de chlorhydrate de naphtazoline à 0,05 %. Une demi-heure plus tard elle devint pâle et flasque, la peau était devenue froide et moîte. On l'apporta immédiatement à l'hôpital et elle fut examinée moins d'une heure après l'instillation nasale.

L'examen découvrit une fillette consciente, pâle, hautement irritable avec une peau froide et moîte. De temps en temps elle pleura en se plaignant de maux de tête ; la respiration était ralentie, la température rectale était de 37°5, le pouls à 60 battements par minute et la tension artérielle était imprenable. Les pupilles étaient de grandeur normale et réagissaient à la lumière. Un vomissement en fusée apparut une fois.

Le collapsus était évident. Elle fut donc hospitalisée et observée mais aucune thérapeutique spécifique ne fut donnée si ce n'était de procurer de la chaleur. Pendant les premières heures de la soirée elle était agitée, la peau était froide et moîte et la bradycardie persistait. En fin de soirée elle s'assoupit sans torpeur et dormit toute la nuit. Le lendemain matin elle était alerte et coopérante et la peau était rose et chaude. La température était à 37°2, le pouls à 120, la tension artérielle à 85/50. Un examen physique complet à ce moment fut entièrement normal. Les analyses d'urines

furent sans particularités, l'E. C. G était dans les limites de la normale. Une formule sanguine complète était également dans les limites de la normale, si ce n'est une leucocytose à 17 600. Elle récupéra complètement.

Observation 37 (GILLEPSIE) (29)

Un garçon de 2,5 ans, fils d'un médecin, ingéra la Privine alors qu'il n'était pas obsevvé. L'histoire et les observations furent rapportées dans une communication personnelle du père. L'enfant avait ingéré une quantité inconnue d'une solution de Privine à 0,05 %. En l'espace de 30 minutes il devint somnolent et ne répondait plus aux questions, la pâleur, la peau froide et moîte ainsi que la somnolence étaient marquantes. Il fut transporté immédiatement à l'hôpital et était inconscient à son arrivée, de même que flasque, sans pouls perceptible et apparemment était mort. Une perfusion I.V. de 50 de dextrose dans de l'eau fut installée. En l'espace de quelques minutes après le début de la perfusion sa condition s'était améliorée et en moins de 6 heures l'enfant était normal à tous points de vue. Pendant la phase aiguë sa condition avait été tellement critique que l'on n'avait pas eu le temps de faire un examen physique ou de déterminer le pouls, la tension artérielle et la température.

Observation 38 (SEIGE 1955) (83)

Le 19 juin 1954 un enfant, entièrement sain, âgé de 2 ans et 1 mois, but le matin, lors d'un moment d'inattention des parents, une bonne moitié d'une bouteille remplie d'Imidin (10 g) ; 45 minutes plus tard l'enfant se plaignit de douleurs abdominales, il devint apathique et finalement somnolent. Entre-temps il n'y avait rien de particulier à signaler, du fait que l'accident était arrivé peu après le réveil de l'enfant, il montra encore un très bon appétit.

En plus du tableau de somnolence ce qui frappait le plus c'était une respiration très superficielle et un ralentissement anormal du pouls, qui était très faible et dont la fréquence était de 50

par minute. On pratique de suite un lavage d'estomac et en même temps on administre de la lobeline, caféine, et en raison de la bradycardie, 0,5 cc d'une solution d'adrénaline à 0,1 %.

A la fin du lavage d'estomac, environ 1 heure après l'ingestion de l'Imidin, l'état de l'enfant s'aggravait encore. Il devint complètement inconscient. Les pupilles ne réagissaient plus et étaient en myosis. On nota une respiration avec du gasping et de longues pauses. Le pouls à ce moment là, était à peine palpable, les bruits cardiaques étaient réguliers, cependant il y avait une bradycardie à 40 par minute. Une cyanose substantielle ne fut pas observée.

Sous respiration artificielle constante avec de l'oxygène et de fortes doses de lobéline on arriva à juguler les troubles respiratoires graves qui durèrent environ 20 minutes. On ne put parler à l'enfant pendant les trois heures qui suivirent alors que persistait une respiration périodique et superficielle à type de Cheyne - Stokes. Une soudaine amélioration de l'état cardiaque fut obtenue par une injection sous-cutanée de 0,02 g de papavérine. Le pouls grimpa par paliers à 80 et devint de plus en plus fort.

Après 4 heures et demie le tableau d'intoxication aiguë et menaçant était levé. A ce moment l'enfant était encore indifférent mais on pouvait lui adresser la parole et il respirait normalement. Il n'y avait plus de bradycardie, on pouvait palper un pouls normal, bon et régulier. L'enfant but suffisamment de thé et de café ainsi une bonne diurèse s'établit. On remarquait encore une rougeur de tout le visage sauf du menton. 8 heures après le début de l'intoxication l'enfant demanda à manger et on ne remarquait plus rien en dehors d'une légère fatigue.

L'Imidin est une solution de chorhydrate de naphtazoline.

Observation 39 (KAYSER 1956) (46)

Un enfant de 2,5 ans, Peter F., pesant 13,5 Kg, avait bu, lors d'un instant où il n'était pas surveillé, un flacon contenant une solution de Privine à 0,05 %. Le père avait acheté le flacon de 10 cc la veille, sans prescription médicale ni ordonnance, pour son enfant qui avait un rhume de cerveau. Au moment où l'enfant a avalé le produit, le flacon était encore rempli aux 3/4. Bientôt, devant l'apparition de nausées, la mère aida à déclencher les réflexes de vomissements par des excitations répétées, de sorte que l'enfant vomit sans arrêt. Une demi-heure plus tard il était en clinique. Pendant le trajet il transpira beaucoup, eut les mains froides et se plaigna de douleurs abdominales. Lors de l'examen d'entrée il ne présenta, en dehors d'un refroidissement des extrémités et de vagues irritations catarrhales des voies respiratoires supérieures, rien de particulier. La température était à 36°9.

Par précaution on pratiqua un lavage d'estomac et l'administration per os d'une solution de charbon animal avec du sulfate de magnésium. L'estomac ne contenait aucun aliment. Pendant le peu de temps que dura le lavage le malade devint blême, son pouls faible et de plus en plus rapide, il monta à 132 après l'administration de 0,4 cc de caféine. Dans les heures qui suivirent, le jeune enfant changea encore plusieurs fois de couleurs, il transpira avant tout énormément, l'oreiller resta humide des heures entières ; le pouls grimpa encore à 140 - 160/minute, la langue était sèche. Seulement après 6 heures on lui administra de petites quantités de thé léger, qui furent cependant à nouveau vomies. La température monta à 38° ; la T.A. était à 125/90.

Ce ne fut que le lendemain que l'enfant ne rejeta plus les liquides. Le pouls ne changea pourtant pas et ne se normalisa que 24 h plus tard.

L'observation d'acétone et d'acide acétique dans les urines après cette longue période sans aliments ni liquides ne put être pris en considération. La formule sanguine montra le 2ème jour une leucocytose à 17 400. Le troisième jour on ne remarque plus aucun signe si ce n'est une faible conjonctivite de l'oeil gauche. La leucocytose

était maintenant de 5200. Un traitement médicamenteux particulier n'avait plus de raison d'être. L'enfant sortit le 4ème jour.

Observation 40 (-COLOMBO - PILOTTI 1959) (20)

Une enfant de 4 ans, petite fille d'un oto-rhino-laryngologiste, atteinte d'une rhinite, s'était instillée spontanément et de façon répétée une quantité abondante de naphtazoline dans le nez. A l'examen clinique elle présentait une bradycardie avec arythmie, une respiration irrégulière et superficielle, avec des pauses, de la pâleur, une somnolence profonde, presqu'un état comateux. Cette symptomatologie dura 24 heures et disparut à la suite de l'arrêt de son traitement.

Observation 41 (TOLENTINO 1961) (89)

Tolentino écrit qu'il avait été appelé d'urgence chez un éminent pédiâtre pour visiter un enfant de 6 ans en prise à une symptomatologie grave, consécutive, en apparence du moins, à la nébulisation d'une préparation contenant de la naphtazoline.

L'enfant était stuporeux depuis deux heures environ, non loin du coma, et montrait une pâleur diffuse de la peau et des muqueuses, une bradypnée et une grave bradyarythmie qui rejoignait les 30 pulsations à la minute ; il y avait en outre une dilatation assez importante del'aire cardiaque. Les conditions s'améliorèrement progressivement dans le courant de l'heure suivante après administration d'analeptiques et d'excitants nerveux. La normalisation se poursuivit pendant toute la nuit. Dans l'anamnèse l'unique fait retrouvé était que l'enfant, en l'absence de ses parents, s'était soumis lui-même à la pratique de la nébulisation nasale avec de la "Corizzina", une préparation contenant de la naphtazoline. Il apparut qu'il en avait introduit une quantité appréciable et peut-être en avait encore avalé une partie.

Observation 42 (LURANTI 1961) (55)

Un enfant de 28 mois fut admis à l'hôpital en raison d'une faiblesse générale. L'enfant était flasque, hypothermique et son pouls était à 40. A l'admission il s'agissait d'un enfant de bonne

constitution générale, pâle, froid. Sa respiration était courte et la fréquence était de 22 à la minute. Il présentait de l'apnée après les inspirations profondes. L'enfant était somnolent et avait le hoquet. Les bruits cardiaques étaient bien frappés avec un rythme de 44 à la minute. L'enfant répondait aux stimulations extérieures ; il était en mydriase mais réagissait à la lumière. La T.A. était élevée : 175/130. A l'E.C.G. on trouva un rythme sinusal ; l'espace P Q = 0,20. L'axe du coeur était dévié à droite. La température était de 36°5. Devant ce tableau on pensa à une intoxication.

Après quelques recherches la mère constata que l'enfant avait absorbé, en jouant, le contenu d'un flacon de 8 cc de naphtazoline. Le lendemain la T.A. resta élevée et la respiration était irrégulière et rapide. Après l'injection de 1,5 mg de lobéline par voie sous-cutanée la fréquence cardiaque monta à 60/minute et la fréquence respiratoire était alors de 34. La T.A. était descendue à 155/110. La nuit fut tranquille, la pâleur de l'enfant diminua, la sensibilité augmenta. Les parties distales se réchauffèrent, la tension artérielle se normalisa à 100/60, le pouls étant à 96 pulsations par minute. Les urines restèrent normales ainsi que les épreuves biologiques hépatiques. L'E.C.G. montra un rythme sinusal de 100 avec une déviation droite ; parfois on nota une onde T2 bifide. L'enfant quitta le service en bonne santé.

CONCLUSIONS GENERALES

La naphtazoline ou 2-Naphtyl-1'-méthylimidazoline est un vasoconstricteur de synthèse dérivé de l'imidazoline. Synthétisé en 1940, ce produit a été commercialisé en 1942 sous le nom de PRIVINE. La Privine représentait initialement le chlorhydrate de naphtazoline, actuellement il s'agit du nitrate de naphtazoline. Le nitrate de naphtazoline est une poudre blanche, cristalline, soluble en milieu aqueux ; cette solution est extrèmement stable.

La vasoconstriction induite par la naphtazoline, moins importante que celle obtenue avec l'adrénaline mais de plus longue durée, a fait de ce produit un composé extrèmement apprécié. La Privine a ainsi rapidement remplacé les autres vasoconstricteurs de la muqueuse nasale ; la naphtazoline a également été introduite dans de nombreuses gouttes nasales à base d'antibiotiques ainsi que dans la thérapeutique des affections oculaires.

L'étude pharmacologique fait découvrir ses propriétés originales : d'une part une action périphérique marquée sur l'organisme représentée par une vasoconstriction généralisée portant sur tous les territoires (cette augmentation de la résistance périphérique étant en grande partie responsable de l'hypertension qu'elle provoque), d'autre part une absence de compensation d'origine centrale pour lutter contre cette résistance périphérique comme c'est le cas pour l'adrénaline. La naphtazoline ne stimule pas les centres corticaux, elle déprime les centres bulbaires ce qui explique les troubles respiratoires. L'anoxie sensibilisant l'excitation vagale induite par la naphtazoline accentue la bradycardie déjà importante. A côté de ses propriétés sympathomimétiques le produit se caractérise par son action directe sur la fibre musculaire lisse.

La naphtazoline est un produit toxique pour l'organisme quelle que soit sa voie d'introduction. Nous avons retrouvé dans la littérature 42 cas d'intoxication en plus de notre cas. 40 fois il s'agissait d'enfants. Il existe d'une part une toxicité lors de l'usage

de la naphtazoline par voie nasale aussi bien lors d'une prescription correcte du médicament que lors d'un surdosage de ce dernier. Ces intoxications médicamenteuses thérapeutiques représentent 74 % des cas, les 2/3 sont des nourissons. D'autre part il existe une toxicité lors de l'introduction du produit par voie anormale dans l'organisme ; dans 11 cas il a été ingéré par des enfants et dans notre cas par contre il a été introduit par voie rectale à la suite d'une erreur de préparation pharmaceutique : le chloramphénicol de la préparation ayant été remplacé par mégarde par de la naphtazoline, leur aspect extérieur étant semblable.

Le tableau clinique de l'intoxication par la naphtazoline résulte des propriétés pharmacodynamiques du produit ; les manifestations allergiques sont très rares. Les signes d'intoxication aiguë se traduisent par une dépression centrale représentée par des troubles de la conscience allant jusqu'au coma, une hypothermie, une bradypnée, une bradycardie et une hypotonie marquée. Ces troubles sont accompagnés d'une vasoconstriction périphérique se traduisant par une hypertension, une pâleur intense de la peau avec refroidissement des extrémités et sueurs profuses. Une mydriase importante est fréquente ; la cyanose ne se rencontre que chez les nourissons. Dans les formes subaigues, il faut signaler l'agitation initiale suivie d'une somnolence accompagnée des troubles précédents à un degré moindre. La somnolence ou l'apathie peuvent être les seuls symptômes dans les formes légères.

Le degré de gravité, les caractères et l'évolution de cette intoxication aiguë ne sont pas absolument liés à la dose introduite dans l'organisme. Ainsi avec des doses minimes de l'ordre de 0,010 mg/Kg et en présence d'une hypersusceptibilité du sujet, les manifestations cliniques peuvent être identiques à celles observées au cours d'un surdosage avec des doses nettement plus importantes de 0,111 mg et même de l'ordre de 0,750 mg/Kg au cours d'une ingestion. Même avec ces derniers taux on assiste toujours à une évolution favorable et sans séquelles ; la dose minimale léthale établie pour le nourisson est de 3,5 mg/Kg. L'issue fatale dans notre cas avait été atteinte avec 14 mg/Kg dépassant largement la dose minimale léthale qui normalement n'est jamais atteinte en thérapeutique usuelle.

L'autopsie montre des signes d'intoxication médicamenteuse non spécifiques. A côté des signes d'hépatite toxique on remarque une vasodilatation généralisée accompagnée d'un oedème cérébral et d'un oedème aigu du poumon.

Le diagnostic sur le vivant peut être fait dans le cadre des circonstances dans lesquelles sont apparues les manifestations cliniques mais certains faits sont frappants et doivent faire évoquer le diagnostic : l'association à des troubles de la conscience d'une hypothermie, d'une pâleur intense et assez souvent d'une hypertension est caractéristique si l'on connait les propriétés de la naphtazoline. Or, dans 32 % des cas d'intoxication médicamenteuse, on a établi un faux diagnostic en plus des cas où il n'a pas été posé.

Le diagnostic post-mortem est difficile ; l'examen anatomopathologique ne permet pas de le poser. S'il y a suspicion d'intoxication par la naphtazoline, les analyses des viscères à la recherche du toxique peuvent être pratiqués bien que des quantités minimes y soient trouvés. La muqueuse rectale, le sang, éventuellement la muqueuse gastrique si l'ingestion a été massive, peuvent être utilisés. Pour ce faire, ainsi que dans le cas d'une analyse systématique d'un médicament dont la composition est douteuse, on se fondera sur les propriétés physiques, notamment sur la spectrophotométrie d'absorption dans l'infra-rouge qui montre une courbe caractéristique, sur les propriétés chimiques et les réactions de coloration de la naphtazoline. Le dosage polarographique semble le plus intéressant.

La naphtazoline est un produit dangereux inscrit au tableau C des substances vénéneuses. Aucune erreur ne peut être admise quant à son usage. En raison de l'existence d'une hypersusceptibilité il faut bannir son emploi dans l'enfance. Il faut éviter le surdosage

par une surveillance stricte de la posologie. Le médecin devra éduquer les parents à ce sujet et les prévenir du danger, il devra connaître les signes de l'intoxication afin d'arrêter la thérapeutique en cause ou d'instaurer le traitement purement symptomatique adéquat. Des précautions générales touchant la présentation du produit et son rangement hors de portée des enfants éviteront les accidents.

VU
STRASBOURG, le 22 mai 1967
LE PRESIDENT DE THESE

signé : A.J. CHAUMONT

VU
STRASBOURG, le 23 mai 1967
LE DOYEN de la FACULTE DE MEDECINE

signé : J. CLAVERT

VU et PERMIS d'IMPRIMER
STRASBOURG, le 24 mai 1967
LE RECTEUR de l'ACADEMIE,
PRESIDENT DU CONSEIL de l'UNIVERSITE

signé : M. BAYEN

Table des matières

Pages

INTRODUCTION 1

Première partie : La naphtazoline.

CH. 1 Historique 3
CH. 2 Propriétés physico-chimiques. 5

I.- Constitution chimique. 5
II.- Caractères d'identité. 5

A.- Propriétés physiques 5
1) Spectrophotométrie 6
2) Stabilité et dégradation 6

B.- Propriétés chimiques.
1) Réactifs généraux des alcaloïdes . 8
2) Aspects microcristallins 8

C.- Réaction de coloration 10
III.- Dosage 11

A. Dosage par titrimétrie 11
B. Méthode colorimétrique 12
C. Polarographie 12

CH. 3 Présentation de la naphtazoline 13
CH. 4 Usages de la naphtazoline 14

I. En rhino laryngologie 14
II. En ophtalmologie 14
III. Posologie 14

Deuxième partie : Etude pharmacologique et toxicologique de la naphtazoline 15

CH. 1 Pharmacodynamie 15

I. Action de la naphtazoline sur l'appareil cardio-vasculaire 15
A. Action sur le myocarde 15
1) Expérimentation sur l'animal 15
2) Mécanisme d'action sur le myocarde . . 17
3) Expérimentation sur l'homme 19
4) Tableau récapitulatif 19

B. Action sur les vaisseaux périphériques 20
- Expérimentation sur l'animal 20
1) Action sur la tension artérielle 20
a) Dose minimale active et hypertension 20
b) Durée d'action et limite 20
c) Différences d'actions entre l'adrénaline et la naphtazoline sur la tension artérielle Yohimbine-Cocaïne 21
d) Action du sulfate d'atropine 22
e) Potentialisation 22
f) Tachyphylaxie 22
2) Effets vaso-constricteurs de la naphtazoline 24
a) Mise en évidence de l'action ischémiante 24
b) Action sur le flux sanguin de différents territoires 24
c) Inversion tensionnelle et flux sanguin 25
d) Tableau récapitulatif 27
3) Pouvoir adrénolytique de la naphtazoline 28
- Expérimentation humaine 28
C. Influence de la naphtazoline sur la pression veineuse. . 29
D. Action de la Privine sur la préparation coeur - poumon . 29
II. Action de la naphtazoline sur l'appareil respiratoire. . . 30
A. Irrégularités respiratoires 30
B. Action sur la rétractibilité pulmonaire 30
C. Mode d'action de la Privine sur la respiration 31
III. Action de la naphtazoline sur le cortex cérébral 31
A. Stimulation centrale 31
B. Expériences de stimulation sur l'écorce cérébrale 31
C. Inhibition ou renforcement médicamenteux de la réponse vaso-pressive qui suit la stimulation chimique du cortex cérébral du lapin 32

IV. Action de la naphtazoline sur les autres organes. 32
A. Action sur la muqueuse nasale 32
B. Action sur l'oeil 32
1) Pupille 32
2) Vaisseaux conjonctivaux 33
3) Action sur la tension artérielle rétinienne 33
4) Action sur la membrane nictitante 33
C. Action sur l'intestin 33
D. Effets sur la miction urinaire 34
E. Action sur la glycémie. 34
F. Action simultanée de la Privine sur la transmission adrénergique et cholinergique 34
V. Conclusions à l'étude pharmacodynamique 34

CH. 2 Toxicologie 36
I. Action générale et dose minima mortelle 36
II. Action de la vitamine C. 37
III. Absorption du toxique par les muqueuses 38
A. Muqueuse nasale : absorption 38
B. Muqueuse nasale : toxicité locale 38
C. Muqueuse gastrique 39
D. Muqueuse rectale 39
E. Iléon 39
F. Conclusion 39
IV. Rôle du foie dans l'intoxication. 40
A. Intoxication chronique 40
B. Hépatectomie partielle 40
V. Effet de la température sur la toxicité 40
VI. Action de la naphtazoline sur les convulsions induites par la cocaïne chez le cochon d'Inde 40
VII. Conclusion 41

Troisième partie : L'intoxication accidentelle par la naphtazoline.... 42

CH. 1 Importance des intoxications accidentelles d'origine médicamenteuse 42
I. Fréquence des intoxications médicamenteuses 42
II. Cadre nosologique 43
III. Définition des intoxications accidentelles 44

CH. 2 Les intoxications par la naphtazoline 45

I. Cadre médico-légal 45
II. Voies de pénétration du toxique 45
III. Les manifestations de l'intoxication par la naphtazoline . 46
IV. Modes d'intoxication accidentelle 46
A. Intoxication par la voie normale d'utilisation de la naphtazoline 46
B. Intoxication par voie anormale 47
C. Plan d'étude 47

CH. 3 Les intoxications médicamenteuses accidentelles de la naphtazoline 48

I. Les intoxications aiguës par surdosage 48
A. Conditions du surdosage 48
1) Propriétés et usage abusif du produit 48
2) Ignorance du danger et manque de précaution 49
3) Présentation du produit et mode d'administration . . 50
4) Posologie 50
5) Concentration incorrecte 51
6) Résorption par les muqueuses 51
7) Age et doses 53
II. Intoxications aiguës en raison d'une hypersusceptibilité à la naphtazoline 55
A. Définition 55
B. Cause 56
C. Age des intoxiqués 56
D. Classification 57
E. Résumé 57

CH. 4 Les empoisonnements par voie anormale 59
I. Les empoisonnements médicamenteux accidentels typiques de l'enfant par la naphtazoline. 59
A. Répartition selon le sexe 59
B. Répartition selon l'âge 59
C. Mode d'empoisonnement et âge 59
1) Ingestion du produit 59
a) Enfant seul en cause 59
b) Intervention d'un tiers 60

2) Instillation 60
D. Causes favorisantes 60
E. Doses - Gravité 62
II. L'empoisonnement accidentel par erreur de préparation . . 64
A. Observation 64
B. Autopsie 65
1) Résultat 66
2) Conclusion 68
C. Recherches toxicologiques 69
1) Analyse des suppositoires 70
2) Analyse des viscères de l'enfant 73
D. Discussion générale du cas 73
E. Enquête sur les circonstances 74
CH. 5 Tableau commun de l'intoxication accidentelle aiguë par la naphtazoline 75
A. Etude clinique 75
1) Fréquence des troubles rencontrés 75
2) Installation du tableau toxique 76
3) Chronologie des symptômes 77
4) Etude des symptômes 77
a) Les troubles de la conscience 77
b) Les troubles cutanés 77
c) L'hypotonie 79
d) L'hypothermie 79
e) Les atteintes del'appareil cardio-vasculaire . . 79
1) Tachycardie 79
2) Bradycardie 79
3) L'hypertension 80
4) La circulation périphérique 80
f) Les troubles respiratoires 81
g) Les troubles pupillaires 82
h) Les troubles de l'examen neurologique 82
5) Les examens complémentaires 83
6) Les troubles digestifs 84
7) Remarques 84

8) Forme d'intoxication légère 85
9) Forme d'intoxication grave 85
10) Particularités de l'intoxication chez le nourisson. . 86
11) Particularités de l'intoxication aiguë chez l'adulte. 86
12) Régression et évolution du tableau d'intoxication . .. 86
13) Tableau récapitulatif 89

B. Indépendance de la dose 90
C. Gravité - Durée et évolution du syndrome d'intoxication .. 90
D. Issue léthale et dose léthale 91
E. Remarques 92
F. Effets sédatifs 92
G. Explication de l'action centrale de la naphtazoline . . . 93
- l'oedème cérébral- 94
H. Le diagnostic 94

1) Les faux diagnostics 94
2) Le diagnostic différentiel 95
3) Le diagnostic positif 96
Isolement de la naphtazoline dans les préparations pharmaceutiques 97

I. Le traitement 98

CH. 6 Allergie et accoutumance à la naphtazoline 100
I. Allergie ou hypersensibilité à la naphtazoline 101
II. Accoutumance - Privinomanie. 101
1) La rhinite médicamenteuse 102
2) La privinomanie 102
3) Causes et caractères de cette privinomanie 103

CH. 7 Prophylaxie. 105
I. Prophylaxie liée aux propriétés de la naphtazoline . . . 105
1) Surdosage et hypersusceptibilité 105
2) Rhinite médicamenteuse et privinomanie 106
II. Prophylaxie générale des intoxications accidentelles par les médicaments 106

CH. 8 Conclusions. 108

CH. 9 Cas de la littérature 110

I. Intoxication par surdosage et hypersusceptibilité 110

II. Intoxication par ingestion accidentelle 131

CONCLUSIONS GENERALES 140

TABLE DES MATIERES 144

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

Index bibliographique

1 - ARTHUIS M. Les dangers de certaines "gouttes nasales" chez le nourisson et l'enfant.
Vie Méd., Par, 44 (1963), p. 567 - 571

2 - ARVOLA A. Rhinitis Medicine (Privine) as a cause of poisoning.
Ann. Med. Int. Fenn., 36 (1947) p. 228 - 231.

3 - BABEL J. L'action de la Privine (Ciba) sur l'oeil normal et pathologique.
Schweiz. Med. Wschr., 71 (1941), p. 561 - 563.

4 - BEREZIN A. Techniques thérapeutiques des fosses nasales.
E.M.C. , O.R.L., fasc. 20275 A10,9 - (1966)p. 2-3.

5 - BERNARD R. Les intoxications chez l'enfant (à propos de 240 observations).
Marseille Med. 6 (1965), p. 527 - 532.

6 - BERNHEIM M. Les intoxications accidentelles et thérapeutiques chez l'enfant.
Pédiatrie, 14 (1959), p. 787 - 794.

7 - BONIVER G. Avvelenamento acuto da Nafazolina nel lattante.
Acta Paed. Latina, Vol. 11, 6 (1958) p. 620 -636.

8 - BONZANICO C. Klinisch-experimentelle Untersuchungen der Ephetonin-Wirkung im Kindersalter.
Arch. Kinderheilk., 95 (1931), p. 15 - 45

9 - BOYD E.M. ; JACKSON S. ; RONAN A. The effect of sympathomimetic amines upon the output of respiratory tract fluid in rabbits.
Amer. J. Physiol. , 138 (1943), p. 565 - 568.

10 - BRAINERD W.K., OLMSTED R.W. Toxicity due to the use of tyzine hydrochloride.
J. Pediat., 48 (1956), p. 157 - 164.

11 - BRENNINGER H. Über die Stoffwechselwirkung einiger abschwellender Mittel (Privin, Adrianol, Ephedrin) und des Pantocains in der Schleimhaut der Ratte.
Arch. Ohr. Nas. Kehlkopfheilk., 172 (1958)p. 406-410.

12 - BUCHER K. und MEIER R. Zum Wirkungsmechanismus der Adrenalinumkehr.
Helv. Physiol. Pharmacol. Acta, 3 (1945) p. C 35 - 38

13 - CARRON R. et FRANCOIS R. Les intoxications chez l'enfant et leur traitement.
PEDIATRIE, 9 (1954) p. 759 - 776.

14 - CARRON R. et FRANCOIS R. Statistiques des cas d'intoxication chez l'enfant traités en dix ans dans les services de pédiatrie des Hôpitaux de Lyon.

Rev. Lyon Med. , 11, 91 (1962), p. 397 - 399

15 - CHAMORRO A. Inhibition ou renforcement médicamenteux de la réponse vaso-pressive qui suit une stimulation chimique du cortex cérébral du lapin.

C. R. Soc. Biol. (Paris), 151, 3 (1957), p. 500-504.

16 - CHAMORRO A. Réponses vaso-pressives, ocytociques et antidiurétiques à des applications de 2 - (naphtyl -(1') - methyl) - imidadoline sur l'écorce cérébrale du lapin.

C.R. Acad. Sci. (Paris), 244 (1957), p. 1413 - 1418

17 - CHASSAGNE P., JANET G. Quelques thérapeutiques dangereuses chez l'enfant.

Thérapie 15 (1960), p. 565.

18 - CHASSAGNE P. Les intoxications médicamenteuses accidentelles chez l'enfant.

Cah. Coll. Med. Hop. Paris, 5 (1964), p. 367-375

19 - CHUSID E., LEHR F., LEVY W. Severe respiratory depression following nasal instillation of tetrahydrozoline.

J. Pediat., 48 (1956), p. 66 - 69.

20 - COLOMBO G., PILOTTI G. Considerazioni sulla sindrome da ipersensibilità alla naftazolina.

Minerva Pediat., 2 (1959), p. 593 - 597.

21 - CRAIG J. Oral factors in accidental poisoning.

Arch. Dis. Child, 30 (1965), p. 419 - 423.

22 - CRAVER B.N. 2 (Naphtyl - (1') - Methyl) - imidazoline hydrochloride (Privine). Potency in modifying cocaine hydrochloride induced convulsions.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 58 (1945), p. 128 - 131.

23 - CRAVER B.N., CHASE H.F., YONKMAN F.F. Pharmacologic studies of new vasoconstrictor 2 naphtyl - 1' - méthylimidazoline in anesthezied dog.

J. Pharmacol. Exp. Ther., 82 (1944), p. 275 - 287.

24 - DUGAL L.P., DESMARAIS H. Hépatectomie partielle et résistance du rat blanc au chlorhydrate de 2 - (naphtyl - 1' - méthyl) - imidazoline (Privine).

Rev. Canad. Biol., 4 (1945), p. 114 - 115.

25 - DUZEN (VAN) R.E. Pharmacological effect of various drugs on micturition.
J. A. M. A., 156 (1954), p. 1393 - 1396.

26 - EMERSON G.A. Some circulatoy effects of Privine hydrochloride.
J. Pharmacol Exp. Ther., 82 (1944); p. 42 - 47.

27 - FABRICANT and Van ALYEA. A note on the evaluation of Privine Hcl as a nasal vasoconstrictor,
Amer. J. Med. Sci., 205 (1943) p. 122 - 125.

28 - FEINBERG S.M. and FRIEDLANDER S. Nasal congestion from frequent use of Privine hydrochloride.
J. A. M. A. , 128 (1945), p. 1095 - 1096.

29 - GILLEPSIE J.B. Poisoning from naphtazoline (Privine) hydrochloride.
J. Pediat., 44 (1954), p. 443 - 444.

30 - GOVAERTS M. Les intoxications en Belgique
Bruxelles Med., 46 (1966), p. 425 - 429.

31 - GREENBLATT J. Hypersensitivity to Privine,
J. Pediat., 31 (1947), p. 355 - 356.

32 - GROSSER G., BERTAGGIA A. Gli avvelenamenti da composti organici di sintesi osservati in un trentennio nella Clinica Pediatrica di Padova (considerazioni clinico-statistiche e medico legali).
Minerva Medicoleg., 81 (1961), p. 134 - 137.

33 - GUILLIEN M., ACCART R. Troubles généraux par l'emploi de certains vaso-constricteurs en rhinilogie chez le nourisson et le tout jeune enfant.
Bull. Soc. O.R.L. Lyon. 2, 6 (1951), p. 394 - 401.

34 - HAINSWORTH W.C. Accidental poisoning with naphazoline (Privine) hydrochloride.
Amer. J. Dis. Child., 75 (1948), p. 76 - 80.

35 - HALOT D. Sur le dosage du nitrate de naphtazoline dans les médicaments par spectrophotométrie d'absorption dans l'ultra-violet et dans le visible.
Ann. Pharm. Franc., 19 (1961), p. 483 - 493.

36 - HARTMANN M. und ISLER H. Chemische Konstitution und pharmakologische Wirksamkeit von in 2 - Stellung substituierten Imidazolinen.
Arch. Exp. Paht. Pharmakol., 192 (1939), p. 141 - 154.

37 - HAYS H.W., MATHIESON D.R., CHESS D.R. Pressor effects of 2 - naphtyl - 1' - methylimidazoline Hcl in dogs and rats.
Fed. Proc., 4 (1945), p. 123.

38 - HILD A.M. Ein neues Präparat zur Abschwellung der Nasenschleimhaut.
Schweiz. Med. Wschr., 71 (1941), p. 557 - 561.

39 - HOUSE L.R., CAREY W.C. Constitutionel effects from the use of sympathomimetic drugs as nasal medication in children. Report of case of Privine Toxicity.
Laryngoscope, 58 (1948), p. 1294 - 1299.

40 - HURWITZ M.D. Use of naphazoline (Privine) in ophtalmology
Arch. Ophtal., 43 (1950), p. 712 - 717.

41 - HUTCHEON D. E. The sympathomimetic and other pharmacological proprieties of D L (2 - (1, 2, 3, 4 Tetrahydro 1 - naphthyl) imidazoline) Tetrahydrozoline.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 113 (1955), p. 341 - 352

42 - HUTCHEON D. E. Vascular and adrenergic blocking actions of several substituted 2 - amino-imidazoline.
Arch. Int. Pharmacodyn., 147 (1964), p. 146 - 155.

43 - INNES I. R. and NICKERSON M.
The Pharmacological basis of therapeutics. ed. 2 New-York 1955. The Macmillan Co.
Drugs action p. 484 - et p. 510 - 515.

44 - JACOBZINER H., RAYBIN H.W. Accidental poisonings in childhood and their prevention.
J. Pediat., 49 (1956), p. 592 - 606.

45 - JACOBZINER H. Causes, control, and prevention of accidental poisonings.
Public Health Rep., 81 (1966), p. 31 - 34.

46 - KAYSER F. Privinintoxikation bei einem Kleinkind.
Arch. Toxik., 16 (3) (1956), p. 148 - 149.

47 - KONSENS H. Contribution à l'étude des accidents cérébraux, dus à l'instillation nasale de nitrate de naphtazoline (Relation d'un cas inédit chez l'adolescent.)
Thèse Paris 1965 n° 330, 20 pages.

48 - KULLY B.M. The use and abuse of nasal vasoconstrictor medications.
J. A. M. A., 127 (1945), p. 307 - 310.

49 - LAJOUANINE P., CANET J., MOREAU L. Empoisonnements accidentels chez les enfants. Eléments de statistiques françaises et étrangères. Prévention.
Le Nourisson., 3 (1958), p. 81 - 105.

50 - LANZA C. Contributo clinico statistico allo studio degli avvelenamenti acuti accidentali nell infanzio.
Minerva Pediat., 16 (1964), p. 735 - 740.

51 - LEGIER J.F. Vascular action of drugs on the nasal mucosa.
Arch. Int. Pharmacodyn., 65 (1958), p. 201 - 204.

52 - LEGLER V. Intoxikation durch Nasentropfen in Säuglings und Kleinkindersalter.
Deutsch. Med. Wshr., 84, 2 (1959), p. 69 - 70.

53 - LOLLO F. (di), Ricerche farmacologiche e tossicologiche sulla Privina Ciba.
Arch. Sci. Biol. (Bologna), 31 (1946), p. 323 - 330.

54 - LUCA G. (de), Gli avvelenamenti acuti accidentali nell'infanzia osservati dal 1953 al 1963 nella divisione pediatrica dell"ospedale civile de Udine.
Friuli Med., 19 (1964), p. 665 - 676.

55 - LURANTIL., MILTENYL M., Naphazoline poisoning.
Orv. Hetil., 102 (1961), p. 1415 - 1416.

56 - LUSSIER J. Action du chlorhydrate de 2 - Naphtyl - (1') - méthyl - imidazoline (Privine) sur la rétractivilité pulmonaire.
Rev. Canad. Biol., 5 (1946), p. 462 - 477.

57 - MACHNE X. Sulle modificazioni dell'attivita cardiaca e di quella respiratorice provocate dalla privina.
Arch. Sci. Biol. (Bologna), 33 (1949), p. 201 - 212.

58 - MALCHAIR R., HAINAUT H., BONNET F., Intoxication par les produits vasoconstricteurs nasaux chez l'enfant.
Rev. Med. Liège, 17 (1962), p. 823 - 827

59 - MARGAIRAZ A. Danger de certaines solutions d'antibiotiques en instillation nasale chez le nourisson et le jeune enfant.
Sem. Hop. Paris, 34 (1958), 1206 / P p. 226 - 227.

60 - MATTHES K. Kreislaufuntersuchungen an Menschen mit fortlaufend registrierenden Methoden.
GEORG THIEME - STUTTGART 1950.

61 - MECHELKE K., NUSSER E., Über die Änderungen der Herzdynamik in Abhäugigkeit fon den physikalischen kreislaufgrössen nach Privin und Otrivin beim gesunden Menschen.
Arch. Exp. Path. Pharmakol., 209 (1950), p. 2 - 26

62 - MEEKER C.S. Naphazoline (Privine) hydrochlorhide poisoning in infancy.
Northwest Med., 47 (1948), p. 743 - 744

63 - MEIER R., BUCHER K., Kreislaufwirkung des Privins und Adrenalins, ihre antagonistische Beeinflussbarkeit durch "Sympathikolytike".
Helv. Physiol. Pharmacol. Acta, 4 (1946), p. 69 - 76.

64 - MEIER R., GROSS F., EICHENBERGER E., Zur Differenzierung der Kreislaufwirkung sympathikomimetischer Substanzen (Vergleichende Untersuchung von Derivaten des Phenyläthylamin -, Phenylpropylamin - und Imidazolinreihe.
Helv. Physiol, Pharmacol. Acta., 7 (1949), p. 230 -266.

65 - MEIER R., MULLER R., Pharmakologische Untersuchungen über eine neuartige Substanz mit anämisierender Wirkung auf den Schleimhäuten.
Schweiz. Med. Wschr., 71 (1941), p. 554 - 556.

66 - MELLING R. B, The natural history of poisoning in childhood.
Pediatrics, 17 (1956) p. 314 - 325

67 - MENEGHETTI E. Farmacologia Cedam Padova - 1958.

68 - MERTINS P. S. Excessive self medication with naphazoline hydrochloride ("Privine hydrochloride").
J. A. M.A., 134 (1947), p. 1175.

69 - MIESCHER K. URECH E.
D. R. P., 701 (1940), P. 322.

70 - MIESCHER K., MARXER A., URECH E. Uber einige Reaktionen des Imidazolinringes.
Helv. Chim. Acta., 34 (1951), p. 1 - 17

71 - MOESCHLIN S., Klinik und Thérapie der Vergiftungen.
3. Aufl. p. 513, Stuttgart 1959.

72 - NEIMANN N., LASCOMBES G., SUTY R., Les Intoxications en pratique pédiatrique.
Rev. Med. Nancy, 84 (1959), p. 1014 - 1028.

73 - NOVOTNY B., Polarografické naphtazoline.
Cesk. Farm. 4, 6 (1955), p. 309 - 310.

74 - OGDEN E., EMERSON G.A., Effects of privine and neosynephrine on the Starling heart - lung preparation.
Fed. Proc., 4 (1945) p. 132.

75 - OWENS W.L., Reaction to overdosage of privine - 2 cases.
J. Indian Med. Ads., 43 (1950), p. 114 - 115.

76 - PELLMONT B., Auswertung von Blutdruckkurven pressorisch wirkender Substanzen.
Schweiz. Med. Wschr., 74 (1944), p. 1314 - 1317

77 - PELLMONT B., MEIER R., Pharmakologische Untersuchungen von Substanzen mit stärkerer gefässaktivität als Adrenalin.
Helv. Physiol. Pharmacol. Acta, 5 (1947) p. 178 - 189.

78 - PUCHTA V., VESELA A., Biologische Bewertung der Lösungen von Naphazolin.
Pharmazie, 18 (1963), p. 138 - 142

79 - PUTMAN L.E., HERWICK R.P., Privine dependence of two years duration.
J.A.M.A., 130 (1946), p. 702 - 703.

80 - RYAN R.E. Vasomotor Rhinitis medicamentosa viewed histologically.
Proc. Mayo Clin., 32 (1947), p. 113 - 117.

81 - SCHWARTZ M. A. , KURAMOTO R., MALSPEIS L., chromatographic separation and analysis of naphazoline and its hydrolytic degradation products.
J. Amer. Pharm. Ass., 45, 11 (1956), p. 814 - 817

82 - SEGNANI E., Sull'avvelenamento acuto da nafazolina nell'infanzia ; (contributo casistico)
Minerva Pediat., 14 (1962), p. 702 - 705.

83 - SEIGE G., Zur Naphthazolin - Imidin) Vergiftung.
Kinderaerzth. Prax., 23 (1955), p. 13 - 14

84 - SOLLMANN T., A Manuel of pharmacology.
p. 475 et p. 507 - 508, W.B. Saunders Compagny.
London 1957.

85 - STERN M.J., KING L. D., MARCUS A. D., Kinetics of the specific base catalysed hydrolysis of naphazoline.
J. Amer. Pharm. Ass., 48 (1959), p. 641 - 647.

86 - TALLQUIST H., Poisoning in children.
Ann. Paediat. Fenn., 5 (1959), p. 258 - 268.

87 - TERRACOL J., les dangers de la médication intranasale.
Rev. laryng. (Bordeaux), 79 (suppl.) (1958), p. 1136-1154

88 - THOMAS J.W., FABIONO V., Privine sentivity, a report of eight cases.
Southern. Med. J., 39 (1946), p. 658 - 664.

89 - TOLENTINO P., Sui pericoli dell-uso della nafazolina quale farmaco adrenergico d'applicazione nasale nell'infanzia. (A proposito di tre casi di avvelenamento).
Minerva Pediat., 41 (1961), p. 1390 - 1391.

90 - VIGORELLI L., Avvelenamento terapeutico da decongestionanti nasali (naftazolina) nel lattante.
Osped. Maggiore, 48 (1960), p. 553- 556.

91 - WARING J. L. CHARLESTON M. D. Sedation as unexpected systemic effect of Privine.
J. A. M. A. , 129 (1945), p. 129

92 - WARREN M.R. , WERNER H.W., effect of temperature on the toxicity some vasopressor amines.
Fed. Proc., 4 (1945), p. 139.

93 - WARREN M.R., WERNER H. W., The central Stimulant action of some vasopressor amines.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 85 (1945), p. 119 - 121.

94 - WATHAM M., GREENSTEIN M.D., FRIEDMAN H., Réactions following use of nasal decongestants.
J. A. M. A., 157 (1955), p. 1153 - 1154.

95 - WEDER A., Erfahrungen mit Privin - Cibazol Emulsion.
Schweiz. Med. Wschr., 75 (1945), p. 190 - 192.

96 - WEGEN Th. P. Enige Kristalreacties op nafazoline
Pharm. Weekbl., 97 (1962), p. 664 - 666

97 - YONKMAN F. F., RERMICK B., SCHWERMA H. L. Pharmacologic studies of new vasoconstrictor 2 naphtyl méthyl - imidazoline (Privine or naphazoline) attempt to localize seat of action interms of adrenergic and cholinergic foci.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 84 (1945), p. 197 - 202

98 - CHAUMONT, WEIL, SCHREIBER : communication personnelle.